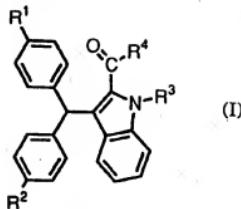




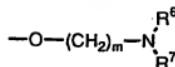
|  |  |   |
|--|--|---|
| (51) 国際特許分類6<br>C07D 209/42, 401/06, 403/06, 405/06,<br>409/06, A61K 31/40, 31/41, 31/44,<br>31/445, 31/495, 31/535  | A1   | (11) 国際公開番号<br>WO97/03965<br>(43) 国際公開日<br>1997年2月6日 (06.02.97)   |
| (21) 国際出願番号<br>PCT/JP96/01980  |  | (81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, NO, NZ, 欧州特許<br>(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,<br>PT, SE). |
| (22) 国際出願日<br>1996年7月16日 (16.07.96)  |  | 添付公開書類<br>国際特許検索書   |
| (30) 优先権データ<br>特願平7/181951<br>1995年7月18日 (18.07.95)  | JP   |   |
| (71) 出願人<br>協和創薬工業株式会社<br>(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/IP]<br>〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)  |  |   |
| (72) 発明者<br>町井大祐(MACHII, Daisuke)<br>〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP)<br>高井泰樹(TAKAI, Haruki)<br>〒246 神奈川県横浜市瀬谷区相沢4-28-3 Kanagawa, (JP)<br>鈴木公二(SUZUKI, Koji)<br>〒411 静岡県三島市佐野見晴台1-8-4 Shizuoka, (JP)<br>小坂信夫(KOSAKA, Nobuo)<br>〒411 静岡県駿東郡長泉町中土狩904-31 Shizuoka, (JP)<br>佐藤徳一郎(SATO, Soichiro)<br>〒411 静岡県三島市富士見台10-2 Shizuoka, (JP) |  |   |
| (54) Title: INDOLE DERIVATIVES   |  |   |
| (54)発明の名称 インドール誘導体   |  |   |
|  |  |   |
| (57) Abstract  | <p>Indole derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, halogeno, (a): -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>2</sup> or (b), R<sup>2</sup> represents hydrogen, lower alkyl or halogeno; R<sup>3</sup> represents hydrogen, lower alkyl; (c) and R<sup>4</sup> represents hydroxy, lower alkoxy, optionally substituted aryloxy or -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, provided that R<sup>4</sup> represents -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> when R<sup>3</sup> is hydrogen or lower alkyl.</p> |   |

本発明は、一般式 (I)

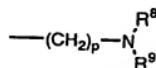


(式中、R<sup>1</sup> は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、  
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$

または



を表し、R<sup>2</sup> は、水素、低級アルキルまたはハロゲンを表し、R<sup>3</sup> は、水素、低級アルキルまたは



を表し、R<sup>4</sup> は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ を表す。ただし、R<sup>5</sup> が水素または低級アルキルのときR<sup>4</sup> は $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ を表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

情報としての用途のみ  
 PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |              |    |             |    |           |    |           |
|----|--------------|----|-------------|----|-----------|----|-----------|
| AL | アルバニア        | DE | ドイツ         | LI | リヒテンシュタイン | PL | ポーランド     |
| AT | オーストリア       | DK | デンマーク       | LT | リトアニア     | PT | ポルトガル     |
| AU | オーストラリア      | ES | スペイン        | LU | ルクセンブルグ   | RU | ルーマニア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | FR | フランス        | LV | ラトビア      | SE | スウェーデン    |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GA | ガーナ         | MC | モルドバ共和国   | SG | スリランカ     |
| BB | ブルガル         | GE | ギニア         | MD | モルドバ共和国   | SI | スロバキア     |
| BF | ブルガリア・ファソ    | GN | ギニアビサウ      | MG | マダガスカル    | SN | セネガル      |
| BG | ブルガリア        | GR | ギリシャ        | MK | マケドニア共和国  | SZ | スワaziland |
| BA | ベナズル         | HU | ハンガリー       | ML | マダガスカル    | TD | チャイナ      |
| BR | ブルガル         | IE | アイルランド      | MN | マダガスカル    | TG | タジキスタン    |
| CA | カナダ          | IS | イスラエル       | MR | モルドバ共和国   | TM | トルコ       |
| CF | 中央アフリカ共和国    | IT | イタリア        | MW | モラヴィア     | TR | トルコニギア    |
| CG | コンゴ          | JP | 日本          | MZ | モラヴィア     | TT | トトボ       |
| CI | コートジボアール     | KE | ケニア         | NA | ナミブリア     | UG | ウガンダ      |
| CM | カメルーン        | KG | キルギスタン      | NL | オランダ      | US | アメリカ合衆国   |
| CN | 中国           | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NO | ノルウェー     | UZ | ウズベキスタン   |
| CU | キューバ         | KR | 大韓民国        | NZ | ニュージーランド  | VN | ヴィエトナム    |
| CZ | チェコ共和国       | KZ | カザフスタン      |    |           |    |           |

明細書  
インドール誘導体

技術分野

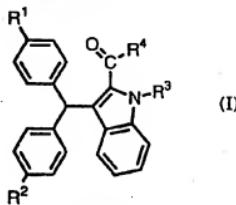
本発明は、骨粗鬆症治療薬として有用なインドール誘導体に関する。

背景技術

カルバモイル等の置換基を有するトリフェニルメタン誘導体が骨粗鬆症治療薬として有用であることが特開平3-215461号公報に開示されている。また、フェニル基を有するインドール誘導体が骨粗鬆症治療薬として有用であることが特開平4-211651号公報に開示されている。また、カルバモイル基を有するインドール誘導体が特開平7-76586号公報に開示されている。また、ベンズヒドリル基を有するインドール誘導体がJ. Med. Chem., 17, 1298(1974)に開示されている。

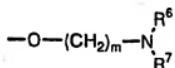
発明の開示

本発明は、一般式(I)



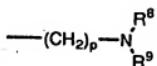
(式中、R<sup>1</sup>は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、  
-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>

(式中、R<sup>5</sup>は、水素または低級アルキルを表し、nは1~6の整数を表す) または

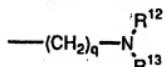


(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もし

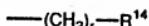
くは非置換の脂環式複素環基を表し、mは2～6の整数を表す)を表し、R<sup>2</sup>は、水素、低級アルキルまたはハロゲンを表し、R<sup>3</sup>は、水素、低級アルキルまたは



(式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、pは2～6の整数を表す)を表し、R<sup>4</sup>は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>(式中、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、同一または異なって、水素、低級アルキル、脂環式アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、



(式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、qは2～6の整数を表す)または



(式中、R<sup>14</sup>は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、rは1～6の整数を表す)を表すか、R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)を表す。ただし、R<sup>8</sup>が水素または低級アルキルのときR<sup>4</sup>は-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>を表す)で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関する。

以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1～8の、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブ

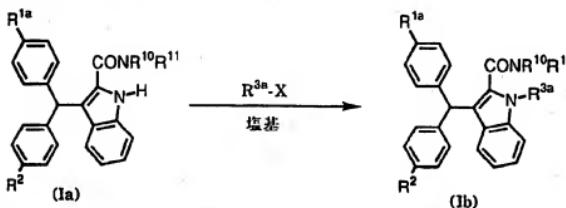
チル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられ、脂環式アルキルとしては、炭素数3～8の、例えば、シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。低級アルケニルとしては、直鎖または分岐状の炭素数2～8の、例えば、ビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテンイル、2-ベンテンイル、4-ベンテンイル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテンイル、6-ヘブテンイル、2-オクテニル、7-オクテニル等が挙げられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。アリールおよびアリールオキシのアリール部分としては、フェニルまたはナフチルが挙げられ、脂環式複素環基としては、例えば、ピロジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ビペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられ、複素環基としては、上記脂環式複素環基のほか、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ブリニル等の芳香族複素環基、ピラニル、ビペリジル、テトラヒドロフラニル等が挙げられる。

置換脂環式複素環基、置換複素環基、置換アリールオキシおよび置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の、例えば、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アラルキル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アロイル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノあるいはジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、オキソ、置換もしくは非置換のフェニル、ピリジル、ピリミジニル等が挙げられる。

置換基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニル、モノあるいはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。アラルキルとしては、炭素数7～13の、例えば、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等が挙げられ、低級アルカノイルとしては、炭素数1～7の、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ビバロイル、ヘキ

トリフルオロ酢酸等の触媒存在下、塩化メチレン、クロロホルム、エーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、-20°C～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0.1～24時間反応させることにより得ることができる。

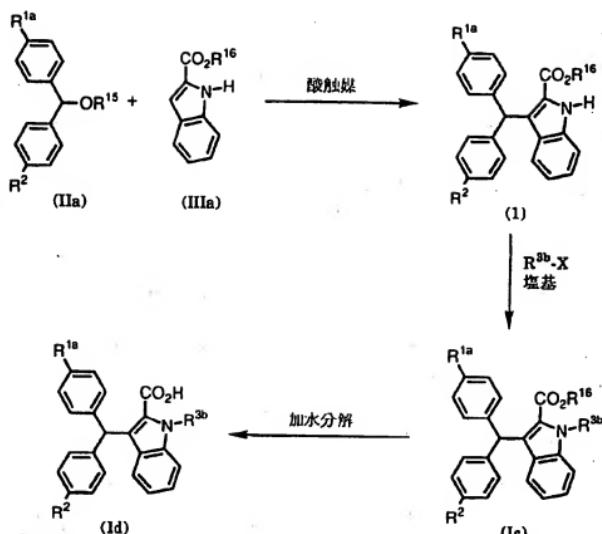
化合物(I)においてR<sup>1</sup>がヒドロキシ以外の基かつR<sup>3</sup>が水素以外の基かつR<sup>4</sup>が-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>である化合物(Ib)は、R<sup>1</sup>がヒドロキシ以外の基かつR<sup>3</sup>が水素かつR<sup>4</sup>が-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>である化合物(Ia)より次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 $R^1$ は $R^1$ の定義中のヒドロキシ以外の基を表し、 $R^3$ は $R^3$ の定義中の水素以外の基を表し、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表し、 $R^2$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は前記と同義である)

化合物(Ib)は、化合物(Ia)とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アミノアルキルとを、水素化ナトリウム、カリウム第三ブトキシド等の塩基存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0.5～2.4時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I)においてR<sup>1</sup>がヒドロキシ以外の基かつR<sup>3</sup>が水素および低級アルキル以外の基かつR<sup>4</sup>が低級アルコキシである化合物(Ic)、および化合物(I)においてR<sup>1</sup>がヒドロキシ以外の基かつR<sup>3</sup>が水素および低級アルキル以外の基かつR<sup>4</sup>がヒドロキシである化合物(Id)は、化合物(II)においてR<sup>1</sup>がヒドロキシ以外の基である化合物(IIa)と化合物(IIla)より次の反応工程に従い製造することもできる。

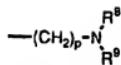


(式中、R<sup>3b</sup>はR<sup>2</sup>の定義中の水素および低級アルキル以外の基を表し、R<sup>16</sup>は低級アルキルを表し、X、R<sup>14</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>15</sup>は前記と同義である)

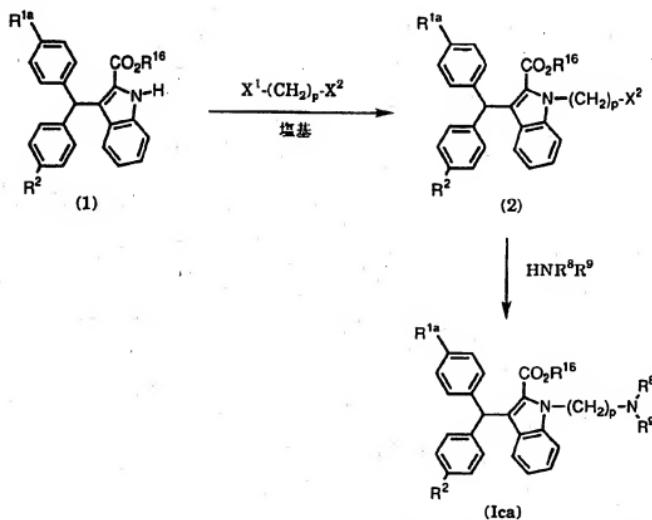
R<sup>16</sup>の定義における低級アルキルは、前記と同義である。

化合物(I)は、化合物(IIa)と化合物(IIIa)より、化合物(I)と化合物(III)から化合物(I)を製造する方法に準じて得ることができる。化合物(Ic)は、化合物(I)より、化合物(Ia)から化合物(Ib)を製造する方法に準じて得ることができる。次いで、化合物(Id)は、化合物(Ic)より、通常の加水分解条件下で、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、必要に応じ水を添加して、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0.5～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(Ic)においてR<sup>2</sup>が



である化合物 (Ica) は、化合物 (1) より次の反応工程に従い製造することができる。

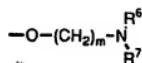


(式中、 $X^1$  および  $X^2$  は同一または異なって塩素、臭素またはヨウ素を表し、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  および  $p$  は前記と同義である)

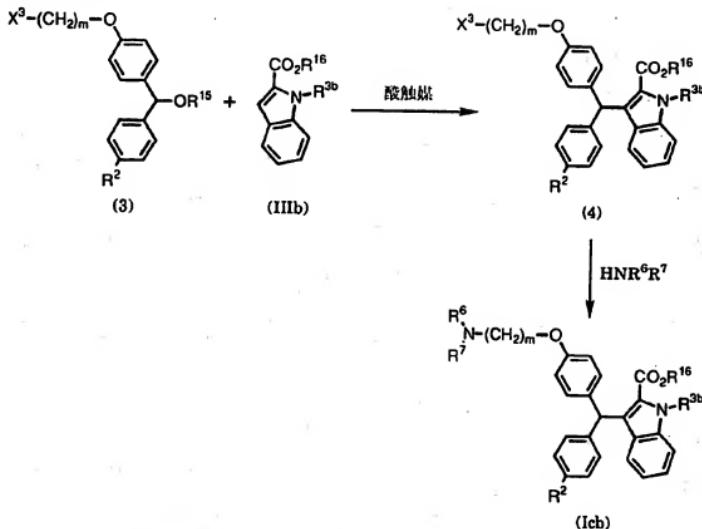
化合物 (2) は、化合物 (1) と  $\alpha$ 、 $\omega$ -ジハロゲン化アルキルとを、水素化ナトリウム、カリウム第三ブトキシド等の塩基存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0 °C～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0、5 ～ 24 時間反応させることにより得ることができる。次いで、化合物 (Ica) は、化合物 (2) と 1 当量から過剰量のアンモニア、一级アミンあるいは二级アミントを、メタノール、エタノール等の低級アルコール、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジメチルホル

ムアミド、ジメチルスルホキンド、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、必要に応じて炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基存在下、0°C~用いた溶媒の沸点の間の温度で、1時間~7日間反応させることにより得ることができる。

化合物(Ic)においてR<sup>1</sup>が



である化合物(Icb)は、化合物(3)と化合物(IIIb)より次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、X<sup>3</sup>は塩素、臭素またはヨウ素を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>11</sup>およびmは前記と同義である)

化合物(4)は、化合物(3)と化合物(IIIb)より、化合物(II)と化合物(III)から化合物(I)を製造する方法に準じて得ることができる。

化合物(Ic b)は、化合物(4)より、化合物(2)から化合物(Ica)を製造する方法に準じて得ることができる。

化合物(I)において、R<sup>4</sup>が-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>である化合物(I f)は、R<sup>3</sup>が水素および低級アルキル以外の基かつR<sup>4</sup>がヒドロキシである化合物(I e)またはR<sup>3</sup>が水素または低級アルキルかつR<sup>4</sup>がヒドロキシである化合物(IV)より次の反応工程に従い製造することもできる。

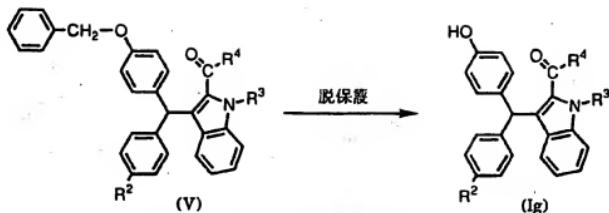


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は前記と同義である)

化合物(I f)は、化合物(I e)または化合物(IV)とアンモニア、一级アミンあるいは二级アミンと、ジシクロヘキシカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等の縮合剤存在下、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、1～24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I)においてR<sup>4</sup>がヒドロキシである化合物(Ig)は、化合物(I)においてR<sup>4</sup>がメトキシメトキシである化合物(Ih)を、塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸等の酸触媒存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0.5～24時間処理することにより得ることもできる。

化合物(Ig)は、化合物(V)より次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は前記と同義である)

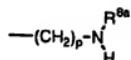
化合物 (Ig) は、化合物 (V) を、パラジウム炭素等の触媒の存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中もしくはそれらの混合溶媒中、水素雰囲気下、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0、5～24時間接触還元することにより得ることができる。

化合物 (IV) においてR<sup>3</sup> が低級アルキルである化合物 (IVb) は、化合物 (I) より、化合物 (Ia) から化合物 (Ib) を得る方法あるいはそれに準じてN-アルキル化を行った後、化合物 (Ic) から化合物 (Id) を得る方法あるいはそれに準じてエステル部を加水分解することにより製造することができる。

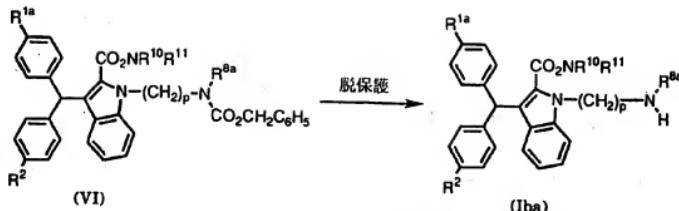
化合物 (IV) においてR<sup>3</sup> が水素である化合物 (IVa) は、化合物 (I) より、化合物 (Ic) から化合物 (Id) を得る方法あるいはそれに準じてエステル部を加水分解することにより製造することができる。

化合物 (V) は、化合物 (II) におけるR<sup>1</sup> 部分がベンジルオキシ基で置き代わった化合物 (5) と化合物 (III) より、化合物 (II) と化合物 (III) から化合物 (I) を得る方法あるいはそれに準じて得ることができる。

化合物 (Ib) においてR<sup>3a</sup> が



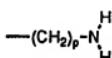
(式中、R<sup>3a</sup> は低級アルキルを表し、p は前記と同義である) である化合物 (Iba) は、化合物 (VI) より次の反応工程に従い製造することもできる。



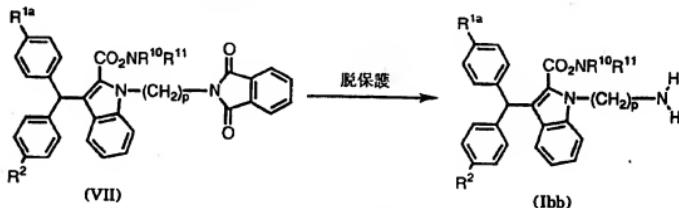
(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびpは前記と同義である)

化合物(Iba)は、化合物(VI)より、化合物(V)から化合物(Ig)を製造する方法に準じてカルボキシベンジル基を脱保護することにより得ることができる。

化合物(Ib)において、R<sup>8a</sup>が



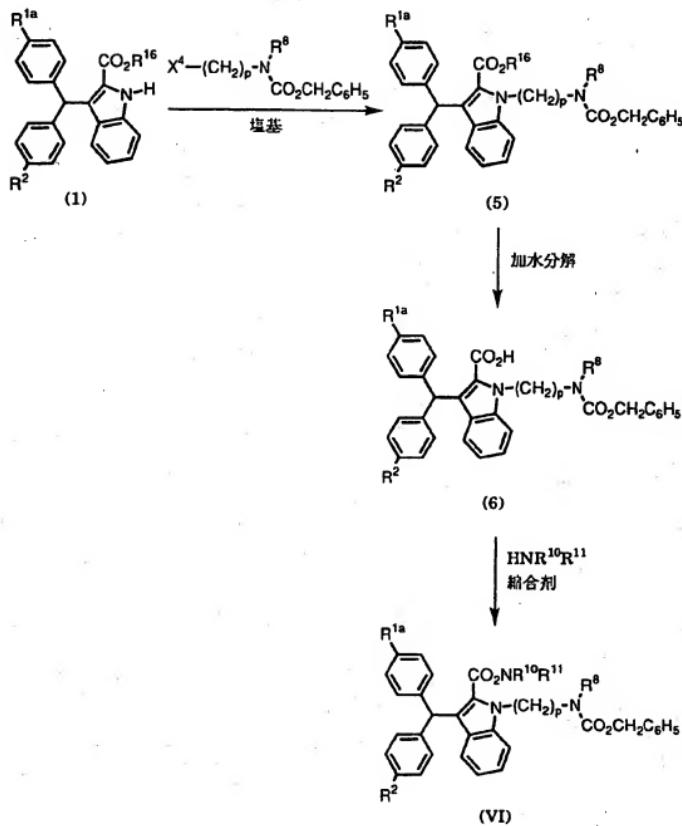
(式中、pは前記と同義である)である化合物(Ibb)は、化合物(VII)より次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびpは前記と同義である)

化合物(Ibb)は、化合物(VII)を、1当量～過剰量の抱水ヒドラジン存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0.5～24時間処理し脱保護することにより得ることができる。

化合物(VI)は、化合物(1)より次の反応工程に従い製造することができる。

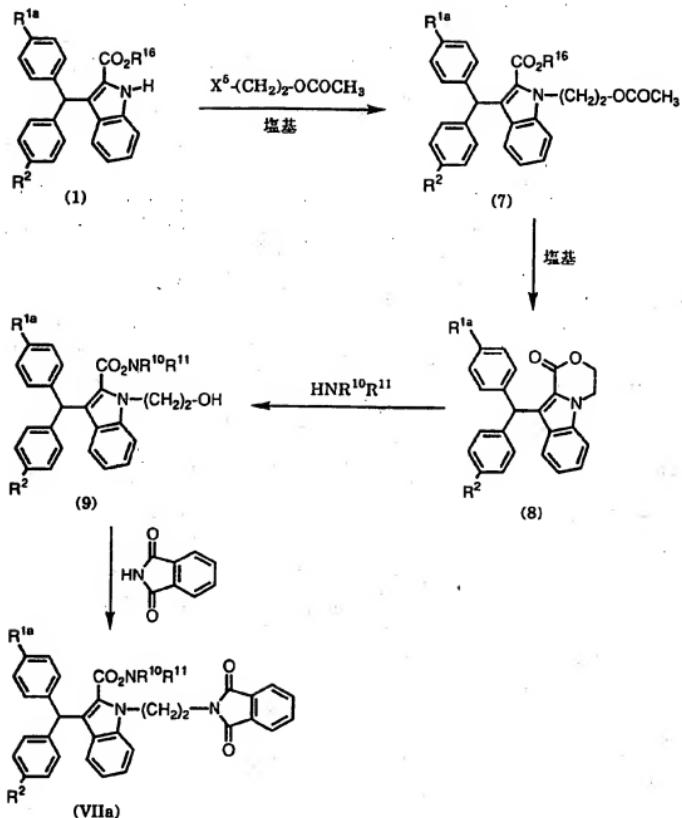


(式中、 $\text{X}'$ は塩素、臭素またはヨウ素を表し、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{16}$ およびpは前記と同義である)

化合物(5)は、化合物(1)とカルボキシベンジル基で保護されたハロゲン化アミノアルキルより、化合物(1)から化合物(Ic)を得る方法あるいはそれに準じてN-アルキル化することにより得ることができる。化合物(6)は、化合物(5)より、化合物(Ic)から化合物(Id)を得る方法あるいはそれに準じてエステル部を加水分解することにより得ることができる。次いで、化合物(VI)は、化合物(6)より、化合物(Ie)または(IV)から化合物If)を得る方法あるいはそれに準じてアミド化することにより得ることができる。

化合物(VII)は、化合物(1)とハロゲン化アルキルタルイミドより、化合物(1)から化合物(VI)を得る方法あるいはそれに準じて製造することができる。

化合物(VII)においてpが2である化合物(VIIa)は、化合物(1)より次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 $X^5$  は塩素、臭素またはヨウ素を表し、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は前記と同義である)

化合物 (7) は、化合物 (1) と酢酸ハロゲン化エチルより、化合物 (1) から化合物 (1c) を得る方法あるいはそれに準じてN-アルキル化することにより得ることができる。化合物 (8) は、化合物 (7) を、ナトリウムメトキシド、

ナトリウムエトキシド、カリウム第三ブトキシド等のアルカリ低級アルコキシド存在下、メタノール、エタノール等の低級アルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、室温～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0. 5～24時間処理することにより得ることができる。化合物(9)は、化合物(8)とアンモニア、一級アミンあるいは二級アミンとを、無溶媒もしくはメタノール、エタノール等の低級アルコール、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、50℃～用いた溶媒の沸点の間の温度、または無溶媒の場合には50～200℃の間の温度で、0. 5～24時間反応させることにより得ることができる。次いで、化合物(VIIa)は、化合物(9)とフタルイミドとを、トリフェニルホスフィン等およびアゾカルボン酸ジエチル等の存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0℃～用いた溶媒の沸点の間の温度で、0. 5～48時間反応させることにより得ることができる。

なお、原料化合物のうち、化合物(I)は、*Tetrahedron Lett.*, 28, 5651 (1987)に記載の方法あるいはそれに準じて得ることができる。また、化合物(III)は、*J. Am. Chem. Soc.*, 67, 423(1945)、*J. Med. Chem.*, 32, 1681 (1989)または*Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1481(1973)に記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

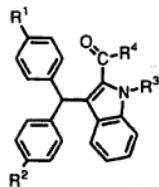
上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して精製単離することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物(I)を適当な溶媒に溶解または懸濁させて、適当な酸または塩基を加えることにより塩を形成させ単離すればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

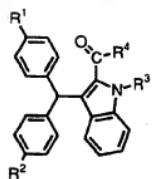
上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。

第1-1表



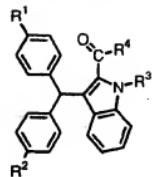
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|--|--|
| 1     | H              | H              | H  | $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})$ |
| 2     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$                | $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})$ |
| 3     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})$ | $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})$ |
| 4     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_5)$         | $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})$ |
| 5     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$                | $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  |
| 6     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$                | OH   |
| 7     | H              | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$                | $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{H})$   |

第1-2表



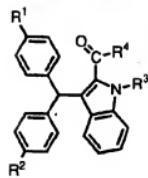
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|--|--|
| 8     | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(CH <sub>3</sub> )—CH <sub>3</sub>                                 |
| 9     | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 10    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>                                    |
| 11    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>                                    |
| 12    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>                                    |
| 13    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O                                   |
| 14    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>     |

第1-3表



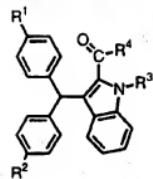
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>        | R <sup>4</sup>                    |
|-------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 15    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)_3-N(CH_2-Ph)_2$         |
| 16    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H-Ph)-(CH_2)_2-CH_3$          |
| 17    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$        |
| 18    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H)-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$        |
| 19    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H)-(CH_2)_2-N(Cyclohexyl)_2$  |
| 20    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H)-(CH_2)_3-N(Cyclohexyl)_2$  |
| 21    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(H)-(CH_2)_3-N(Cyclopentyl)_2$ |

第1-4表



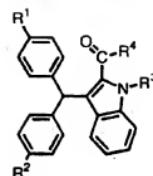
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>        | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|-----------------------|--|
| 22    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)_3-$<br>H<br>N                                  |
| 23    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)-$<br>H<br>N                                    |
| 24    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)_2-$<br>H<br>N                                  |
| 25    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)-$<br>H<br>N<br>CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 26    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)_2-$<br>H<br>N<br>CH <sub>3</sub>               |
| 27    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)-$<br>H<br>O                                    |
| 28    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ | $-N(CH_2)-$<br>H<br>S                                    |

第1-5表



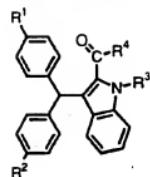
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|--|--|
| 29    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—CH <sub>2</sub> —   |
| 30    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(H)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 31    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N()                              | OH   |
| 32    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N()                              | —N(H)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                    |
| 33    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N()                              | —N()N—CH <sub>2</sub> —  |
| 34    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N()                              | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(H)                                 |
| 35    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N()                              | OH   |

第1-6表



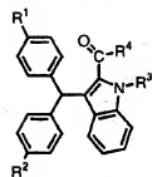
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|---|--|
| 36    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | —N—  —CH <sub>3</sub><br>H<br>CH <sub>3</sub>   |
| 37    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | —N—  —N—CH <sub>2</sub> —  |
| 38    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | —N—  —CH <sub>2</sub> —    |
| 39    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | OH   |
| 40    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | —N—  —CH <sub>3</sub><br>H<br>CH <sub>3</sub>   |
| 41    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—   | —N—  —N—CH <sub>2</sub> —  |
| 42    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N—  | —N—  —CH <sub>2</sub> —  |

第1-7表



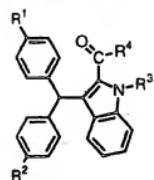
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|--|--|
| 43    | F              | F              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 44    | F              | F              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | OH   |
| 45    | F              | F              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| 46    | F              | F              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| 47    | F              | F              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —O           |

第1-8表



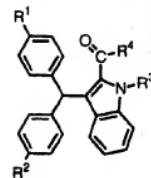
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>                     |
|-------|----------------|----------------|--|------------------------------------|
| 48    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-(CH_2)_3-CH_3$ |
| 49    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-CH=CH_2$       |
| 50    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{H_3C}{N}-CH_2-CH_3$     |
| 51    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-C_3H_5$        |
| 52    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-Cyclopropyl$   |
| 53    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-CH_2-CH_3$     |
| 54    | H              | H              | $-(CH_2)_2-N\begin{matrix} CH_3 \\   \\ CH_3 \end{matrix}$ | $-\overset{CH_3}{N}-Cyclopentyl$   |

第1-9表



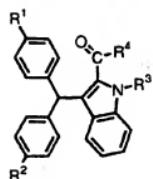
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>                                       |
|-----------|----------------|----------------|--|--|
| 55        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>    |
| 56        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—CH <sub>3</sub>                                   |
| 57        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —CH <sub>3</sub>  |
| 58        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   |
| 59        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )—OCH <sub>3</sub> |
| 60        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>     |

第1-10表



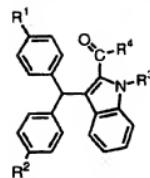
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   |
|-----------|----------------|----------------|---|--|
| 61        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—<br>Cyclohexyl                      | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H                               |
| 62        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—<br>Cyclohexyl                      | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—<br>H Cyclohexyl                                 |
| 63        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—<br>Cyclohexyl                      | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>H |
| 64        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N—<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 65        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N—<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | OH   |
| 66        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N—<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | —N—<br>H CH <sub>3</sub>   |
| 67        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N—<br>CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H                               |

第1-11表



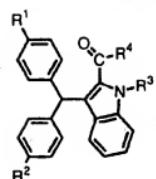
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>  |
|-----------|----------------|----------------|--|---|
| 68        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(H)Cyclohexyl   |
| 69        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(H)Cyclohexyl   |
| 70        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(H)Cyclohexyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 71        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | —N(H)Cyclopentyl-N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup>               |
| 72        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(Cyclohexyl)                    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                |
| 73        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(Cyclohexyl)                    | OH  |
| 74        | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(Cyclohexyl)                    | —N(H)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                           |

第1-12表



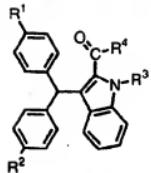
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                       | R <sup>4</sup>  |
|-------|----------------|----------------|--------------------------------------|---|
| 75    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H  |
| 76    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— | —N—   |
| 77    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N—                    |
| 78    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— | —N——(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H |
| 79    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N—                    |
| 80    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N— | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                          |
| 81    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N— | OH  |

第1-13表



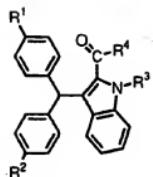
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>  |
|-------|----------------|----------------|---|---|
| 82    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   |
| 83    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | —N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>                                  |
| 84    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | —N(H)C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>   |
| 85    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | —N(H)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 86    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | —N(H)C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> —N(H)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>               |
| 87    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(H)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 88    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —N(H)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> | OH  |

第1-14表



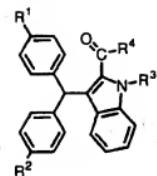
| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|---|--|
| 89    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | —N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| 90    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>                                |
| 91    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>                                  |
| 92    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 93    | H              | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N(=O)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>             |
| 94    | Cl             | Cl             | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 95    | Cl             | Cl             | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | OH   |

第1-15表



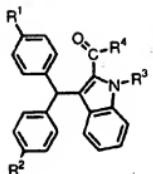
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>  |
|-----------|-----------------|-----------------|--|---|
| 96        | Cl              | Cl              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | -N(H)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                |
| 97        | Cl              | Cl              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | -N(H)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 98        | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 99        | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | OH  |
| 100       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | -N(H)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| 101       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | -N(H)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| 102       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | -N(H)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N=C=N  |

第1-16表



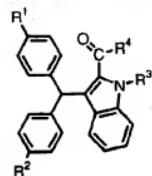
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>                       | R <sup>4</sup>                         |
|-----------|-----------------|-----------------|--------------------------------------|--|
| 103       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>       |
| 104       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | OH                                     |
| 105       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— |
| 106       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | —N—                                    |
| 107       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N— |
| 108       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>       |
| 109       | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N— | OH                                     |

第1-17表



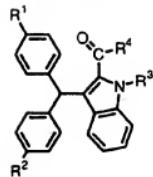
| 化合物番号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|-----------------|-----------------|--|--|
| 110   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O—) | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O—) |
| 111   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O—) | —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                    |
| 112   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O—) | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N=) |
| 113   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 114   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | OH   |
| 115   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N(—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O—) |
| 116   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(—CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | —N—(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —                    |

第1-18表



| 化合物番号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-------|-----------------|-----------------|--|--|
| 117   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(H)C≡N  |
| 118   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>  |
| 119   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>  |
| 120   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 121   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(H)C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O                            |
| 122   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(H)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O                            |
| 123   | OH              | H               | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sup>2</sup> | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub>   |

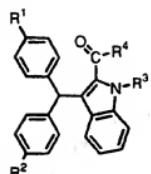
第1-19表



| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                      | R <sup>4</sup>   |
|-----------|---|----------------|-------------------------------------|--|
| 124       | OH  | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H |
| 125       | OH  | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N | —N—CH <sub>3</sub><br>H CH <sub>3</sub>                  |
| 126       | OH  | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N                    |
| 127       | OH  | H              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>1</sub> —N                    |
| 128       | —O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N<br>CH <sub>3</sub><br>CH <sub>3</sub> | H              | H                                   | —N—CH <sub>3</sub><br>H CH <sub>3</sub>                  |
| 129       | —O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N<br>CH <sub>3</sub><br>CH <sub>3</sub> | H              | H                                   | —N—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub><br>H |
| 130       | —O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N<br>CH <sub>3</sub><br>CH <sub>3</sub> | H              | H                                   | —N—  |

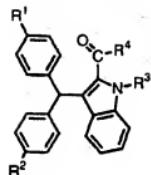


第1-20表



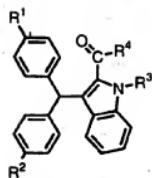
| 化合物番号 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>  |
|-------|--|----------------|----------------|---|
| 131   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$          | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$         |
| 132   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$          | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{H})-\text{C}_5\text{H}_9$ |
| 133   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)_2$ | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$                                 |
| 134   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)_2$ | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$                             |
| 135   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)_2$ | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_7\text{H}_{14}$                                 |
| 136   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)_2$ | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$         |
| 137   | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_9)_2$ | H              | H              | $-\text{N}(\text{H})-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{H})-\text{C}_5\text{H}_9$ |

第1-21表



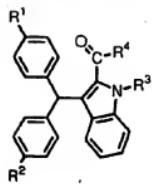
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>   |
|-----------|--|----------------|--|--|
| 138       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  |
| 139       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | OH   |
| 140       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $-\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{H}}\text{CH}_3$                                    |
| 141       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $-\text{N}^{\text{H}}_{\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3}$                              |
| 142       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $-\text{N}^{\text{H}}_{\text{cyclohexyl}}$   |
| 143       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $-\text{N}^{\text{H}}_{\text{-(CH}_2\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4)}$            |
| 144       | $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | H              | $-(\text{CH}_2)_2\text{N}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ | $-\text{N}^{\text{H}}_{\text{-(CH}_2)_3\text{-N}^{\text{O}}_{\text{cyclopentyl}}}$ |

第1-22表



| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                       | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>                       |        |   |  |                  |
|-----------|--------------------------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|--------|---|--|------------------|
| 145       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                    |  |                  |
| 146       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | OH  |  |                  |
| 147       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   |  |                  |
| 148       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> |  |                  |
| 149       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | -N  | cyclohexyl   |                  |
| 150       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | -N  | phenyl-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |                  |
| 151       | -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N( | phenyl         | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N( | phenyl | -N  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                     | oxazolidin-2-one |

第1-23表



| 化合物番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup>   |
|-------|----------------|----------------|---|--|
| 152   | H              | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(H)C(=O)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> |
| 153   | H              | H              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(H)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> | -N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N(H)C(=O)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> |

次に、本発明化合物の骨吸収抑制作用について試験例で説明する。

試験例1： 骨吸収抑制作用

生後5～6日のd d系マウス新生児の頭蓋冠を無菌切除して、カルシウムおよびマグネシウムを含まないダルベッコ修正リン酸緩衝食塩液（ギブコオリエンタル社製）で洗浄し、中央縫合線に沿って分割した。頭蓋冠の半分を熱で不活性化（56°C, 20分間）した馬血清15%および子牛胎児血清2.5%を含むダルベッコ修正イーグル培養液（ギブコオリエンタル製）1.5ml中で培養した。試験化合物は、ジメチルスルホキシドに溶解させ、その1.0μlを培養液に加えて、最終濃度を $3 \times 10^{-6}$ M、 $1 \times 10^{-6}$ M、 $3 \times 10^{-8}$ Mとし、また、PTH（副甲状腺ホルモン）は、0.15M食塩水（pH3）に溶解させ、その3μlを培養液に加えて、最終濃度を $1 \times 10^{-10}$ Mとした。培養は、37°Cで空気95%および二酸化炭素5%の雰囲気中で96時間行い、48時間目に培養液を交換し、試験化合物およびPTHを同様に処置して加えた。試験化合物のPTH増強の骨からのカルシウム溶出（骨吸収）に対する作用を調べるために、対照群、PTH（ $1 \times 10^{-6}$ M）群および試験化合物（ $3 \times 10^{-6}$ M、 $1 \times 10^{-6}$ M、 $3 \times 10^{-8}$ M）とPTHの併用群の3群を作成した。骨吸収を、96時間目に採取した培養液中のカルシウム蓄積量測定によって定量した。培養液中の総カルシウム濃度は、カルシウムC-テストワコーで測定した。試験結果は、下記式で抑制率を計算し、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）で表した。その結果を第2表に示す。

PTH増強の骨からの骨吸収に対する抑制

$$\text{抑制率 (\%)} = [(C_p - C_d) / (C_p - C_0)] \times 100$$

C<sub>0</sub> : PTHと試験化合物の両方とも含まない培養液中の総カルシウム濃度

C<sub>p</sub> : PTHのみで処理した培養液中の総カルシウム濃度

C<sub>d</sub> : PTHと試験化合物の両方で処理した培養液中の総カルシウム濃度

第 2 表

| 化合物番号 | 骨吸収抑制作用 ( $IC_{50}$ ; $\mu M$ ) |
|-------|---------------------------------|
| 8     | 14.3                            |
| 10    | 9.1                             |
| 11    | 17.5                            |
| 13    | 11.2                            |
| 14    | 10.9                            |
| 15    | 14.3                            |
| 20    | 3.7                             |
| 21*   | 14.3                            |
| 22    | 13.7                            |
| 56    | 13.0                            |
| 62    | 18.1                            |
| 64    | 16.7                            |
| 97    | 14.3                            |
| 119   | 10.8                            |
| 120   | 10.5                            |

\*: 遊離塩基

また、本発明化合物の骨吸収抑制作用については、カルーらの報告 [Bone and Mineral, 14, 175(1991)]に基づき、試験動物の卵巢摘除による骨吸収亢進により上昇する尿中ヒドロキシプロリン排泄量の抑制作用をもっても試験した。

次に、その作用を試験例で説明する。

#### 試験例 2： 卵巣摘除による尿中ヒドロキシプロリン排泄量上昇抑制作用

12週令のSD系雌性ラット（日本クレア）に水道水および固型飼料（F2, 船橋農場）を自由摂取させて1週間予備飼育した後、体重270～310gに成長した動物を実験に供した。動物は、偽手術あるいは両側卵巣摘除を施した後、水道水をイオン交換水に変えて個別ケージで飼育した。試験化合物（10mg/kg）は、0.3%Tweenまたは0.5%メチルセルロースに溶解して、卵巣摘除後翌日から1日1回2週間、0.5ml/100g体重の割合で経口投与した。なお、偽手術群および卵巣摘除対照群には、0.3%Tweenまたは0.5%メチルセルロースを同様に投与した。最終投与後、動物を個別に代謝ケージに入れ、24時間絶食し、尿を採取した。尿量を測定後、4℃、3,000rpmで15分間遠心し、その上清を採取し、ヒドロキシプロリン濃度を池田ら

の方法 [東京衛研年報、36, 277-282(1985)]で、クレアチニン濃度をクレアチニンテストワコー（和光純薬）でそれぞれ測定した。尿ヒドロキシプロリン排泄量は、クレアチニン量に対するヒドロキシプロリン量のモル比で算出した。卵巢摘除対照群の尿ヒドロキシプロリン排泄量増加に対する試験化合物投与群の抑制率は、次式より算出した。その結果を第3表に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(P1 - P2) / (P1 - P3)] \times 100$$

P1: 卵巣摘除対照群の尿ヒドロキシプロリン排泄量 ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ )

P2: 卵巣摘除試験化合物投与群の尿ヒドロキシプロリン排泄量 ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ )

P3: 偽手術群の尿ヒドロキシプロリン排泄量 ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ )

第3表

| 化合物番号 | 尿中ヒドロキシプロリン<br>排泄抑制率 (%) |
|-------|--------------------------|
| 4     | 43                       |
| 6     | 100                      |
| 8     | 100                      |
| 11    | 100                      |
| 15    | 100                      |
| 20    | 100                      |
| 21**  | 100                      |
| 22    | 87                       |
| 51    | 70                       |
| 56    | 57                       |
| 62    | 53                       |
| 64    | 77                       |
| 97    | 40                       |
| 98    | 47                       |
| 121   | 59                       |

\*\*: 塩酸塩

### 試験例3： 卵巣摘除による骨密度減少抑制作用

13週齢の雌性SD系ラット（日本クレア）を用いて実験を行った。ネンブタール麻酔下、ラットの両側卵巣を摘除した。なお、偽手術群を作成した。試験化合物（10 mg/kg）は、0.5%メチルセルロース（信越化学社製）に溶解または懸濁させて用い、術後1日目から1日1回6週間経口投与した。偽手術群および卵巣摘除対照群には、0.5%メチルセルロース（信越化学社製）のみを

投与した。ラットを大腿動脈から採血致死させた後、右後肢を切断し、脛骨の骨塩量および骨密度を骨塩量測定装置 D C S - 6 0 0 (アロカ社製) を用いて DEXA (DXA) 法 (日本臨床、52巻9号、2329~2334頁、1994年) で測定した。偽手術群、卵巢摘除対照群および卵巢摘除試験化合物投与群 (n = 10) の骨塩量および骨密度を第4表に示す。

第4表

| 化合物番号      | 骨塩量(mg)       | 骨密度(mg/cm <sup>2</sup> ) |
|------------|---------------|--------------------------|
| 偽手術群       | 257.76 ± 7.52 | 125.37 ± 1.42            |
| 卵巢摘除対照群    | 233.48 ± 4.29 | 110.43 ± 1.38            |
| 化合物21**投与群 | 268.81 ± 7.38 | 126.95 ± 1.78            |

\*\*: 塩酸塩

化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、緩剤、カプセル剤、シロップ剤等の通常適用される剤形に調製して、経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、点滴、座剤による直腸内投与等の非経口的投与と投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、等強化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

使用する製剤用担体としては、例えば、水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、でんぶん、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩の有効投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、1日当たり0.1~1.0mg/kgを1~4回に分けて投与する。

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### 実施例1

2-[4-(2-クロロフェニル)ビペラジニルカルボニル]-3-(ジフェ

## ニルメチル) インドール (化合物 1)

酢酸ベンズヒドリル (2. 2 g, 9. 71 mmol) および 2-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] インドール (3. 0 g, 8. 83 mmol) を塩化メチレン (50 ml) およびクロロホルム (50 ml) の混合溶媒に溶解し、これにメタンスルホン酸 (1. 72 ml, 26. 5 mmol) を加え、室温で 3 時間搅拌した。反応溶液に飽和重曹水を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物 6. 5 gを得た。得られた粗生成物をエタノール (60 ml) で加熱洗浄することにより、4. 0 g (89% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.65-2.8 (4H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 5.90 (1H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.4 (15H, m), 8.50 (1H, s).

## 実施例 2

2-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] -1-(2-ジメチルアミノエチル) -3-(ジフェニルメチル) インドール (化合物 2)

実施例 1 で得られた化合物 1 (1. 0 g, 1. 98 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (60% 油状, 166 mg, 4. 15 mmol) を搅拌しながら少しづつ加え、次いで 2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (298 mg, 2. 07 mmol) を加えた。反応溶液を 80°C に加熱し、1 時間搅拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した後、水を加え、得られた結晶を濾取し、粗生成物 1. 1 gを得た。得られた粗生成物をエタノール (65 ml) から再結晶させることにより、0. 67 g (59% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.1-2.25 (1H, m), 2.37 (6H, s), 2.45-2.55 (1H, m), 2.65-2.9 (3H, m), 3.0-3.15 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.35-4.5 (1H, m), 5.77 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.05-7.4 (15H, m).

## 実施例 3

2-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] -3-(ジフェニルメチル) インドール (化合物 1) 1.0 g と、2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (298 mg, 2.07 mmol) を用いて同様の操作により、0.67 g (59% 収率) の標記化合物を得た。

## ニルメチル) - 1 - (2-モルホリノエチル) インドール (化合物 3)

実施例 2 と同様にして、実施例 1 で得られた化合物 1 (1. 0 g, 1. 9.8 mmol) および 2-モルホリノエチルクロリド塩酸塩 (3.85 mg, 2.07 mmol) を用い、0.91 g (7.4% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.0-2.15 (1H, m), 2.45-2.65 (5H, m), 2.65-2.9 (3H, m), 2.9-3.15 (2H, m), 3.15-3.3 (1H, m), 3.6-3.8 (5H, m), 3.9-4.2 (2H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 5.78 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.05-7.4 (15H, m).

## 実施例 4

## 2 - [4 - (2-クロロフェニル) ピペラジニルカルボニル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (2-ピロリジニルエチル) インドール (化合物 4)

実施例 2 と同様にして、実施例 1 で得られた化合物 1 (0.95 g, 1.88 mmol) および 2-ピロリジニルエチルクロリド塩酸塩 (3.35 mg, 1.97 mmol) を用い、0.61 g (5.4% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.58 (2H, br s), 1.7-1.85 (3H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.61 (4H, br s), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-3.3 (4H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 3.95-4.2 (2H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 5.79 (1H, s), 6.7-6.8 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.10 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.4 (14H, m).

## 実施例 5

## 1 - (2-ジメチルアミノエチル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (化合物 5)

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られる 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (8.5 g, 23.9 mmol) および 2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (3.8 g, 26.3 mmol) を用い、7.0 g (6.9% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.35 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.33 (6H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 4.34 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55-4.65 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.8-6.95 (2H, m), 7.1-7.3 (11H, m), 7.39 (1H, d, J=8.3 Hz).

## 実施例 6

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸(化合物6)

実施例5で得られた化合物5(7.0g, 16.5mmol)をエタノール(50ml)に溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液(25ml)を加え、加熱還流した。4時間後、2規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、さらに1時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮した後、水を加え、pHを5に調整した。少量のクロロホルムを加えて搅拌した後、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水で洗浄し、減圧下乾燥することにより、5.7g(87%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.45(6H, s), 3.27(2H, t, J=5.9Hz), 4.77(2H, t, J=5.9Hz), 6.81(1H, s), 6.89(1H, t, J=7.6Hz), 7.05-7.2(12H, m), 7.33(1H, d, J=8.3Hz).

実施例7

N-プロピル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物7)

実施例6で得られた化合物6(1.5g, 3.76mmol)およびプロピルアミン(0.47ml, 5.65mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.45g, 7.53mmol)を加え、室温で4.5時間搅拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で順番に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=40/1)で精製し、ジイソプロピルエーテルから結晶化させることにより、0.98g(59%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.4-1.55(2H, m), 2.19(6H, s), 2.76(2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 4.42(2H, t, J=6.6Hz), 6.14(1H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.15-7.35(13H, m).

以下の実施例8~29では、プロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

## 実施例 8

N-イソプロピル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物8)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.10(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.23(6H, s), 2.78(2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.15-4.3(1H, m), 4.46(2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.06(1H, s), 6.67(1H, br d,  $J=7.3$  Hz), 6.8-6.9(2H, m), 7.1-7.3(11H, m), 7.35(1H, d,  $J=8.6$  Hz).

## 実施例 9

N, N-ジエチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物9)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 0.73(3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.22(3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.31(6H, s), 2.5-2.8(3H, m), 3.0-3.15(1H, m), 3.4-3.5(2H, m), 4.0-4.1(1H, m), 4.15-4.25(1H, m), 5.65(1H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.1-7.35(13H, m).

## 実施例 10

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)-2-(ビペリジノカルボニル)インドール(化合物10)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 0.8-1.0(1H, m), 1.0-1.2(1H, m), 1.4-1.6(4H, m), 2.30(6H, s), 2.5-2.8(3H, m), 3.0-3.1(1H, m), 3.4-3.5(1H, m), 3.65-3.75(1H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.70(1H, s), 6.92(1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.1-7.3(13H, m).

## 実施例 11

N-シクロヘプチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物11)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.2-1.35(2H, m), 1.35-1.65(8H, m), 1.85-2.0(2H, m), 2.23(6H, s), 2.78(2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.0-4.15(1H, m), 4.46(2H, t,  $J=6.9$  Hz), 6.06(1H, s), 6.69(1H, br d,  $J=7.6$  Hz), 6.85-6.9(2H, m), 7.15-7.3(11H, m), 7.35(1H, d,  $J=8.2$  Hz).

## 実施例 12

N-シクロオクチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物12)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.2-1.35(2H, m), 1.35-1.6(10H, m), 1.7-1.85(2H, m), 2.20(6H, s), 2.74(2H, t, J=6.9 Hz), 4.05-4.2(1H, m), 4.45(2H, t, J=6.9 Hz), 6.07(1H, s), 6.55-6.65(1H, m), 6.8-6.85(2H, m), 7.1-7.35(12H, m).

### 実施例 1 3

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)-2-(モルホリノカルボニル)インドール(化合物13)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.28(6H, s), 2.5-2.7(2H, m), 2.7-2.9(2H, m), 2.9-3.1(1H, m), 3.1-3.3(1H, m), 3.5-3.75(4H, m), 3.95-4.15(1H, m), 4.2-4.4(1H, m), 5.73(1H, s), 6.93(1H, t, J=7.4 Hz), 7.05-7.4(13H, m).

### 実施例 1 4

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)-2-(4-フェニルビペラジニルカルボニル)インドール(化合物14)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.28(6H, s), 2.3-2.4(1H, m), 2.5-2.75(3H, m), 2.9-3.25(4H, m), 3.7-3.85(2H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.75(1H, s), 6.77(2H, d, J=8.6 Hz), 6.85-6.95(2H, m), 7.1-7.3(15H, m).

### 実施例 1 5

2-(4-ベンジルビペラジニルカルボニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール(化合物15)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.6-1.7(1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.3-2.45(2H, m), 2.33(6H, s), 2.55-2.8(2H, m), 2.8-2.95(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.3-3.45(2H, m), 3.6-3.7(2H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.3-4.45(1H, m), 5.70(1H, s), 7.13(1H, t, J=6.9 Hz), 7.05-7.4(18H, m).

### 実施例 1 6

N-(4-プロピルフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物16)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.93(3H, t, J=7.4 Hz), 1.55-1.7(2H, m), 2.16(6H, s), 2.55(2H, t, J=7.6 Hz), 2.82(2H, t, J=6.2 Hz), 4.48(2H, t, J=6.2 Hz), 6.25(1H, s), 6.85-7.0(2H, m), 7.13(2H, d, J=8.6 Hz), 7.2-7.4(14H, m),

9.47(1H, br s).

実施例 1 7

N-(2-ジメチルアミノエチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物17)  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.16(6H, s), 2.27(6H, s), 2.41(2H, t, J=6.1 Hz),  
2.75-2.85(2H, m), 3.47(2H, q, J=6.0 Hz), 4.46(2H, t, J=6.7 Hz), 6.13(1H, s),  
6.8-6.9(1H, m), 6.96(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.36(1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 1 8

N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物18)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.27(12H, s), 2.4-2.5(2H, m), 2.51(3H, s), 2.5-2.7(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.2-4.35(1H, m), 5.76(1H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.1-7.3(13H, m).

実施例 1 9

N-(2-ビペリジノエチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物19)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.3-1.5(6H, m), 2.20(6H, s), 2.25-2.35(4H, m),  
2.41(2H, t, J=6.3 Hz), 2.74(2H, t, J=6.7 Hz), 3.4-3.5(2H, m), 4.44(2H, t, J=6.7 Hz),  
6.14(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.99(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(12H, m), 7.33(1H, d, J=8.6 Hz).

実施例 2 0

N-(3-モルホリノプロビル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物20)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.55-1.7(2H, m), 2.2-2.35(6H, m), 2.26(6H, s),  
2.75-2.9(2H, br), 3.41(2H, q, J=6.6 Hz), 3.55-3.65(4H, m), 4.44(2H, t, J=6.6 Hz),  
6.12(1H, s), 6.8-6.95(2H, m), 7.1-7.3(11H, m), 7.3-7.4(2H, m).

実施例 2 1

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物21)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.65-1.8(2H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.18(6H, s), 2.36(2H, t, J=8.1 Hz), 2.79(2H, t, J=6.4 Hz), 3.24(2H, t, J=7.1 Hz), 3.3-3.4(4H, m), 4.40(2H, t, J=6.4 Hz), 6.19(1H, s), 6.85-6.9(1H, m), 6.95(1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.31(1H, d, J=8.2 Hz), 7.9-8.0(1H, m).

#### 実施例22

N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物22)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.85-2.0(2H, m), 2.19(6H, s), 2.8-2.9(2H, m), 3.33(2H, q, J=6.6 Hz), 3.80(2H, t, J=6.9 Hz), 4.40(2H, t, J=5.7 Hz), 6.23(1H, s), 6.84(1H, s), 6.89(2H, d, J=3.6 Hz), 7.05(1H, s), 7.15-7.4(13H, m), 7.85-8.0(1H, br).

#### 実施例23

N-(2-ビリジルメチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物23)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.15(6H, s), 2.82(2H, t, J=6.5 Hz), 4.48(2H, t, J=6.5 Hz), 4.67(2H, d, J=5.4 Hz), 6.28(1H, s), 6.89(1H, t, J=8.4 Hz), 6.98(1H, d, J=8.4 Hz), 7.1-7.3(13H, m), 7.34(1H, d, J=8.4 Hz), 7.60(1H, td, J=7.9, 1.5 Hz), 8.43(1H, d, J=4.4 Hz), 8.48-8.55(1H, br).

#### 実施例24

N-[2-(2-ビリジル)エチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物24)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.10(6H, s), 2.7-2.8(2H, m), 3.02(2H, t, J=6.4 Hz), 3.79(2H, q, J=6.4 Hz), 4.38(2H, t, J=6.4 Hz), 6.16(1H, s), 6.8-7.0(3H, m), 7.0-7.1(1H, m), 7.1-7.3(11H, m), 7.32(1H, d, J=8.4 Hz), 7.42(1H, td, J=7.4, 2.0 Hz), 7.9-8.1(1H, br), 8.35(1H, d, J=3.0 Hz).

#### 実施例25

N-[(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物25)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.95(3H, t, J=7.3 Hz), 1.35-1.6(2H, m), 1.6-1.8(2H, m), 2.0-2.2(2H, m), 2.23(6H, s), 2.4-2.5(1H, m), 2.55-2.65(3H, m), 2.9-3.0(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.65-3.75(1H, m), 4.43(2H, t, J=6.7 Hz), 6.13(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.97(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(12H, m), 7.33(1H, d, J=8.6 Hz).

#### 実施例26

N-[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物26)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.4-1.6(2H, m), 1.6-2.0(4H, m), 2.05-2.2(2H, m), 2.21(6H, s), 2.24(3H, s), 2.78(2H, d, J=6.4 Hz), 3.0-3.1(1H, m), 3.3-3.6(2H, m), 4.42(2H, t, J=6.4 Hz), 6.18(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.95(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.32(1H, d, J=8.6 Hz), 7.7-7.8(1H, m).

#### 実施例27

N-[(2-テトラヒドロフラニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物27)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.4-1.55(1H, m), 1.7-1.95(3H, m), 2.19(6H, s), 2.7-2.9(2H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.55-3.7(3H, m), 3.9-4.0(1H, m), 4.35-4.5(2H, m), 6.22(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.97(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.32(1H, d, J=8.3 Hz), 8.05-8.1(1H, m).

#### 実施例28

N-(2-チエニルメチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物28)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.02(6H, s), 2.75(2H, t, J=6.3 Hz), 4.41(2H, t, J=6.3 Hz), 4.73(2H, d, J=5.3 Hz), 6.23(1H, s), 6.8-7.0(4H, m), 7.15-7.35

(13H, m), 8.6-8.7(1H, m).

### 実施例 2 9

N-(2-フリルメチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物29)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.06(6H, s), 2.76(2H, t, J=6.1 Hz), 4.40(2H, t, J=6.1 Hz), 4.56(2H, d, J=5.3 Hz), 6.21(1H, s), 6.2-6.25(1H, m), 6.3-6.35(1H, m), 6.85-6.95(1H, m), 6.99(1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.35(12H, m), 7.19(1H, br s), 8.5-8.6(1H, m).

### 実施例 3 0

N-[3-(2-メチルピペリジノ)プロピル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物30)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.03(3H, d, J=6.3 Hz), 1.2-1.35(2H, m), 1.5-1.8(6H, m), 2.15-2.25(1H, m), 2.21(6H, s), 2.3-2.45(2H, m), 2.7-2.9(2H, m), 2.79(2H, t, J=6.4 Hz), 3.38(2H, q, J=6.4 Hz), 4.41(2H, t, J=6.4 Hz), 6.17(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.97(1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.31(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85-8.05(1H, br).

### 実施例 3 1

3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸(化合物31)

実施例2と同様にして、参考例1で得られる3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル(5.0g, 14.1mmol)および2-ピロリジニルエチルクロリド塩酸塩(2.63g, 15.5mmol)を用い、7.05gの3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸エチルを得た。次いで、実施例6と同様にして、得られた化合物を加水分解することにより、4.7g(79%収率: 2工程通算)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.7-1.85(4H, br), 2.7-2.9(4H, br), 3.48(2H, t, J=5.7 Hz), 4.77(2H, t, J=5.7 Hz), 6.77(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.05-7.3

(12H, m), 7.35(1H, d, J=8.3 Hz), 7.85(1H, s).

以下の実施例 3 2 ～ 3 4 では、化合物 6 に代えて化合物 3 1 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

### 実施例 3 2

N-イソプロピル-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物 3 2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.11(6H, d, J=6.6 Hz), 1.6-1.75(4H, br), 2.25-2.4(4H, br), 2.97(2H, t, J=6.6 Hz), 4.15-4.3(1H, m), 4.47(2H, t, J=6.6 Hz), 6.15(1H, s), 6.8-6.95(2H, m), 7.15-7.3(11H, m), 7.35(1H, d, J=8.3 Hz), 7.55-7.7(1H, br).

### 実施例 3 3

2-(4-ベンジルビペラジニルカルボニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール(化合物 3 3)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.6-1.7(1H, m), 1.75-1.85(4H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.25-2.5(2H, m), 2.55-2.65(4H, m), 2.7-3.0(3H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.3-3.45(2H, m), 3.65-3.75(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.72(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.08(1H, d, J=8.3 Hz), 7.1-7.35(16H, m), 7.35(1H, d, J=8.3 Hz).

### 実施例 3 4

N-(3-モルホリノプロピル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物 3 4)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.6-1.75(6H, m), 2.25-2.5(10H, m), 2.99(2H, t, J=6.6 Hz), 3.39(2H, td, J=6.9, 5.9 Hz), 3.55-3.65(4H, m), 4.45(2H, t, J=6.6 Hz), 6.17(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.97(1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.34(1H, d, J=8.3 Hz), 7.95-8.05(1H, br).

### 実施例 3 5

3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボン酸(化合物 3 5)

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られる 3-(ジフェニルメチル) インドール-2-カルボン酸エチル (5.0 g, 14.1 mmol) および 2-ビペリジノエチルクロリド塩酸塩 (2.85 g, 15.5 mmol) を用い、7.20 g の 3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビペリジノエチル) インドール-2-カルボン酸エチルを得た。次いで、実施例 6 と同様にして、得られた化合物を加水分解することにより、5.3 g (85% 収率: 2 工程通算) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.4-1.65(6H, m), 2.3-2.6(4H, m), 3.12(2H, t, J=5.4 Hz), 4.72(2H, t, J=5.4 Hz), 6.83(1H, s), 6.85-7.0(1H, m), 7.1-7.35(13H, m).

以下の実施例 3 6～3 8 では、化合物 6 に代えて化合物 3 5 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

### 実施例 3 6

N-イソプロピル-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビペリジノエチル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 3 6)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.12(6H, d, J=6.6 Hz), 1.3-1.45(2H, m), 1.45-1.55(4H, m), 2.25-2.35(4H, m), 2.74(2H, t, J=6.9 Hz), 4.15-4.3(1H, m), 4.49(2H, t, J=6.9 Hz), 6.08(1H, s), 6.75-6.9(3H, m), 7.15-7.3(11H, m), 7.36(1H, d, J=8.3 Hz).

### 実施例 3 7

2-(4-ベンジルビペラジニルカルボニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビペリジノエチル) インドール (化合物 3 7)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.4-1.5(2H, m), 1.5-1.65(4H, m), 1.65-1.8(2H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.25-2.4(1H, m), 2.4-2.65(5H, m), 2.7-2.9(2H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.25-3.35(2H, m), 3.6-3.8(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.71(1H, s), 6.91(1H, t, J=7.3 Hz), 7.08(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(16H, m), 7.35(1H, d, J=8.3 Hz).

### 実施例 3 8

N-（3-モルホリノプロビル）-3-（ジフェニルメチル）-1-（2-ビペリジノエチル）インドール-2-カルボキサミド（化合物3'8）

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.3-1.55(6H, m), 1.65-1.75(2H, m), 2.2-2.4(10H, m), 2.80(2H, t, J=6.4 Hz), 3.42(2H, td, J=6.9, 6.3 Hz), 3.6-3.7(4H, m), 4.45(2H, t, J=6.4 Hz), 6.17(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.96(1H, d, J=7.6 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 7.34(1H, d, J=8.6 Hz), 8.05-8.15(1H, br).

#### 実施例3'9

3-（ジフェニルメチル）-1-（2-モルホリノエチル）インドール-2-カルボン酸（化合物3'9）

実施例2と同様にして、参考例1で得られる3-（ジフェニルメチル）インドール-2-カルボン酸エチル（5.0 g, 14.1 mmol）および2-モルホリノエチルクロリド塩酸塩（2.88 g, 15.5 mmol）を用い、7.24 gの3-（ジフェニルメチル）-1-（2-モルホリノエチル）インドール-2-カルボン酸エチルを得た。次いで、実施例6と同様にして、得られた化合物を加水分解することにより、5.6 g（88%収率：2工程通算）の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2.3-2.45(4H, br), 3.03(2H, t, J=5.6 Hz), 3.4-3.5(4H, m), 4.66(2H, t, J=5.6 Hz), 6.68(1H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.06(1H, d, J=8.2 Hz), 7.15-7.3(12H, m).

以下の実施例4'0～4'2では、化合物6に代えて化合物3'9を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例4'0

N-イソプロビル-3-（ジフェニルメチル）-1-（2-モルホリノエチル）インドール-2-カルボキサミド（化合物4'0）

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.10(6H, d, J=6.6 Hz), 2.25-2.35(4H, m), 2.76(2H, t, J=7.1 Hz), 3.55-3.65(4H, m), 4.15-4.3(1H, m), 4.51(2H, t, J=7.1 Hz), 6.00(1H, s), 6.11(1H, br d, J=7.6 Hz), 6.75-6.9(2H, m), 7.15-7.35(11H, m), 7.36(1H, d, J=8.2 Hz).

## 実施例 4 1

2-(4-ベンジルビペラジニルカルボニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-モルホリノエチル)インドール(化合物4 1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.6-1.7(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.3-2.65(7H, m), 2.75-2.9(2H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.65-3.75(6H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.71(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.05-7.4(18H, m).

## 実施例 4 2

N-(3-モルホリノプロピル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-モルホリノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物4 2)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.6-1.75(2H, m), 2.25-2.45(10H, m), 2.77(2H, t, J=6.9 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.55-3.65(8H, m), 4.48(2H, t, J=6.9 Hz), 6.05(1H, s), 6.8-6.95(3H, m), 7.15-7.35(11H, m), 7.85(1H, d, J=8.3 Hz).

## 実施例 4 3

3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物4 3)

実施例2と同様にして、参考例2で得られる3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]インドール-2-カルボン酸エチル(5.0 g, 12.8 mmol)および2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩(1.93 g, 13.4 mmol)を用い、6.8 g(定量的)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.46(3H, t, J=7.2 Hz), 2.43(6H, s), 2.7-2.8(2H, m), 4.46(2H, q, J=7.2 Hz), 4.65-4.75(2H, m), 6.59(1H, s), 6.95-7.1(6H, m), 7.15-7.25(4H, m), 7.35-7.4(1H, m), 7.50(1H, d, J=8.5 Hz).

## 実施例 4 4

3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸(化合物4 4)

実施例6と同様にして、実施例4 3で得られた化合物4 3(6.8 g, 12.8 mmol)を用い、3.6 g(65%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ( ppm): 2.45(6H, s), 3.28(2H, t, J=5.6 Hz), 4.73(2H, t,

$J=5.6$  Hz), 6.74(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.97(1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.0-7.2(9H, m), 7.54(1H, d,  $J=8.3$  Hz).

以下の実施例45～47では、化合物6に代えて化合物44を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例45

N-イソプロピル-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物45)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.15(6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.12(6H, s), 2.78(2H, t,  $J=6.4$  Hz), 4.15-4.3(1H, m), 4.42(2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.10(1H, s), 6.9-7.0(6H, m), 7.15-7.25(5H, m), 7.33(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.59(1H, br d,  $J=7.3$  Hz).

#### 実施例46

2-(4-ベンジルビペラジニルカルボニル)-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール(化合物46)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.65-1.75(1H, m), 2.0-2.1(1H, m), 2.28(6H, s), 2.3-2.4(1H, m), 2.45-2.55(1H, m), 2.55-2.75(2H, m), 2.85-2.95(1H, m), 3.05-3.15(1H, m), 3.3-3.45(2H, m), 3.55-3.65(2H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 5.66(1H, s), 6.85-7.15(8H, m), 7.2-7.4(9H, m).

#### 実施例47

N-(3-モルホリノプロピル)-3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物47)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 1.65-1.85(2H, m), 2.17(6H, s), 2.25-2.4(6H, m), 2.81(2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.42(2H, q,  $J=6.9$  Hz), 3.6-3.7(4H, m), 4.38(2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.17(1H, s), 6.85-7.0(6H, m), 7.1-7.25(5H, m), 7.31(1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.25-8.35(1H, m).

#### 実施例48

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸

## 塩（化合物 2 1 塩酸塩）

実施例 2 1 で得られた化合物 2 1 (12.85 g) のエタノール (70 ml) 懸濁溶液に塩化水素酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え、攪拌した。反応溶液にエタノール (45 ml) を加え、再結晶することにより、12.2 g (89% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55-1.65(2H, m), 1.95-2.05(2H, m), 2.33(2H, t, J=8.1 Hz), 2.88(3H, s), 2.90(3H, s), 3.18(2H, t, J=6.9 Hz), 3.25-3.35(4H, m), 3.45-3.55(2H, m), 4.85-4.95(2H, m), 5.97(1H, s), 6.05(1H, t, J=5.6 Hz), 6.79(1H, d, J=7.9 Hz), 6.89(1H, t, J=7.1 Hz), 7.1-7.2(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.78(1H, d, J=8.3 Hz), 12.93(1H, br).

以下の実施例 4 9～6 1 では、プロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで実施例 4 8 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

## 実施例 4 9

## N-ブチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩（化合物 4 8 塩酸塩）

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88(3H, t, J=7.3 Hz), 1.15-1.3(2H, m), 1.3-1.45(2H, m), 2.91(6H, s), 3.29(2H, dt, J=5.6, 6.9 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.76(1H, t, J=5.6 Hz), 5.95(1H, s), 6.77(1H, d, J=8.2 Hz), 6.88(1H, t, J=6.5 Hz), 7.1-7.2(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 13.0(1H, br).

## 実施例 5 0

## N-アリル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩（化合物 4 9 塩酸塩）

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.55-3.65(2H, m), 3.92(2H, t, J=5.7 Hz), 4.8-4.9(2H, m), 5.10(1H, d, J=12.5 Hz), 5.15(1H, d, J=5.3 Hz), 5.7-5.85(1H, m), 5.85-5.9(1H, m), 5.96(1H, s), 6.80(1H, d, J=7.9 Hz), 6.90(1H, t, J=7.5 Hz), 7.1-7.2(4H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.80(1H, d, J=8.6 Hz), 13.04(1H, br).

## 実施例 5 1

N-イソブチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物50 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.78(6H, d, J=6.6 Hz), 1.5-1.7(1H, m), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.13(2H, t, J=6.4 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.75-5.85(1H, m), 5.97(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.2 Hz), 6.88(1H, t, J=7.6 Hz), 7.05-7.2(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 13.03(1H, br).

## 実施例 5 2

N-シクロプロピル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物51 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.35-0.45(2H, m), 0.75-0.85(2H, m), 2.75-2.85(1H, m), 2.91(3H, s), 2.93(3H, s), 3.55-3.65(2H, m), 4.85-4.95(2H, m), 5.86(2H, s), 6.74(1H, d, J=7.9 Hz), 6.88(1H, t, J=7.1 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.82(1H, d, J=7.9 Hz), 13.06(1H, br).

## 実施例 5 3

N-シクロブチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物52 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.55-1.75(4H, m), 2.25-2.35(2H, m), 2.90(3H, s), 2.91(3H, s), 3.55-3.65(2H, m), 4.35-4.45(1H, m), 4.75-4.85(2H, m), 5.95-6.0(1H, m), 5.96(1H, s), 6.75(1H, d, J=7.9 Hz), 6.88(1H, t, J=7.4 Hz), 7.1-7.2(4H, m), 7.25-7.4(7H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 13.02(1H, br).

## 実施例 5 4

N-(sec-ブチル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物53 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.82(3H, t, J=6.9 Hz), 1.06(3H, d, J=6.6 Hz), 1.25-1.4(2H, m), 2.91(6H, s), 3.55-3.65(2H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.85-4.95(2H, m), 5.63(1H, d, J=7.9 Hz), 5.95(1H, s), 6.73(1H, d, J=8.3 Hz), 6.87(1H, t, J=7.6 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.79(1H, d, J=7.8

Hz), 13.05(1H, br).

#### 実施例 5 5

N-シクロヘキシル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 4 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.1-1.25(2H, m), 1.5-1.75(4H, m), 1.85-2.0(2H, m), 2.91(6H, s), 3.55-3.65(2H, m), 4.2-4.3(1H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.78(1H, d, J=7.3 Hz), 5.94(1H, s), 6.73(1H, d, J=7.2 Hz), 6.87(1H, t, J=6.7 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.25-7.4(7H, m), 7.78(1H, d, J=8.6 Hz), 13.0(1H, br).

#### 実施例 5 6

N-シクロヘキシル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 5 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.9-1.05(2H, m), 1.05-1.2(1H, m), 1.2-1.45(3H, m), 1.55-1.7(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.55-3.65(2H, m), 3.75(1H, m), 4.75-4.85(2H, m), 5.69(1H, d, J=7.9 Hz), 5.93(1H, s), 6.75(1H, d, J=7.9 Hz), 6.87(1H, t, J=7.6 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.78(1H, d, J=8.2 Hz), 13.03(1H, br).

#### 実施例 5 7

N-メチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 6 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.83(3H, d, J=5.0 Hz), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.5-3.6(2H, m), 4.75-4.85(2H, m), 5.7-5.8(1H, m), 5.92(1H, s), 6.83(1H, d, J=7.9 Hz), 6.91(1H, t, J=7.3 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 13.03(1H, br).

#### 実施例 5 8

N-ベンチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 7 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.86(3H, t, J=7.3 Hz), 1.05-1.45(6H, m), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.29(2H, dt, J=5.6, 7.0 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.76(1H, t, J=5.6 Hz), 5.95(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.2 Hz), 6.89

(1H, t, J=7.1 Hz), 7.1-7.2(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 13.04(1H, br).

#### 実施例 5 9

N-エチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 8 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07(3H, t, J=7.3 Hz), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.33(2H, dq, J=5.3, 7.3 Hz), 3.55-3.65(2H, m), 4.75-4.9(2H, m), 5.75(1H, t, J=5.3 Hz), 5.94(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.2 Hz), 6.89(1H, t, J=7.6 Hz), 7.05-7.15(4H, m), 7.2-7.35(7H, m), 7.79(1H, d, J=7.9 Hz), 13.0(1H, br).

#### 実施例 6 0

N-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 5 9 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.90(3H, s), 2.91(3H, s), 3.55-3.65(2H, m), 3.80(3H, s), 4.85-4.95(2H, m), 6.07(1H, s), 6.75-6.95(4H, m), 7.1-7.25(6H, m), 7.25-7.4(7H, m), 7.46(1H, s), 7.85(1H, d, J=8.6 Hz), 13.09(1H, br).

#### 実施例 6 1

N-フェニル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 6 0 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.89(6H, s), 3.55-3.65(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 6.06(1H, s), 6.8-6.95(2H, m), 7.1-7.4(16H, m), 7.81(1H, d, J=8.6 Hz), 8.42(1H, s), 12.47(1H, br).

以下の実施例 6 2~6 4 では、化合物 6 に代えて化合物 3 1 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで実施例 4 8 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 6 2

N-プロピル-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 6 1 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.83(3H, d, J=7.4 Hz), 1.3-1.5(2H, m), 2.0-2.3(4H,

m), 2.9-3.05(2H, m), 3.2-3.8(2H, m), 3.6-3.9(4H, m), 4.75-4.85(2H, m), 5.77(1H, t, J=5.3 Hz), 5.95(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.3 Hz), 6.88(1H, t, J=7.6 Hz), 7.05-7.2(4H, m), 7.2-7.4(7H, m), 7.81(1H, d, J=8.6 Hz), 12.86(1H, br).

#### 実施例 6 3

N-(2-ビペリジノエチル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 2 塩酸塩 (化合物 6 2 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.75-1.9(4H, m), 2.0-2.3(6H, m), 2.55-2.9(4H, m), 3.2-3.3(2H, m), 3.55-3.8(8H, m), 4.84(2H, t, J=7.4 Hz), 6.04(1H, s), 6.9-6.95(2H, m), 7.15-7.35(11H, m), 7.46(1H, d, J=8.6 Hz), 7.81(1H, t, J=5.9 Hz), 11.54(1H, br), 12.50(1H, br).

#### 実施例 6 4

N-(4-プロピルフェニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 6 3 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93(3H, t, J=7.4 Hz), 1.5-1.65(2H, m), 2.05-2.35(4H, m), 2.56(2H, t, J=7.6 Hz), 2.9-3.05(2H, m), 3.6-3.85(4H, m), 4.85-4.95(2H, m), 6.07(1H, s), 6.79(1H, d, J=8.2 Hz), 6.90(1H, t, J=7.4 Hz), 7.05-7.2(6H, m), 7.2-7.4(9H, m), 7.48(1H, s), 7.87(1H, t, J=8.6 Hz), 12.91(1H, br).

#### 実施例 6 5

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル (化合物 6 4)

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られる 3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル (4.0. 0 g, 11.3 mmol) および 3-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩 (1.9. 6 g, 12.4 mmol) を用い、55.4 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.35(3H, t, J=7.3 Hz), 2.05-2.25(2H, m), 2.39(6H,

s), 2.40-2.65(2H, br), 4.33(2H, q, J=7.3 Hz), 4.56(2H, t, J=6.9 Hz), 6.57(1H, s), 6.83-6.94(2H, m), 7.16-7.43(12H, m).

#### 実施例 6 6

1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸 (化合物 6 5)

実施例 6 と同様にして、実施例 6 5 で得られた化合物 6 4 (5.5. 4 g) を用い、4.8. 3 g (94% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.28(2H, t, J=6.3 Hz), 2.55(6H, s), 2.68(2H, t, J=5.9 Hz), 4.59(2H, t, J=6.3 Hz), 6.74(1H, s), 6.86(1H, t, J=7.6 Hz), 7.02(1H, d, J=7.9 Hz), 7.12-7.31(11H, m), 7.52(1H, d, J=8.3 Hz).

以下の実施例 6 7～7 2 では、化合物 6 に代えて化合物 6 5 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 6 7

N-イソプロピル-1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボキサミド (化合物 6 6)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 1.94-2.05(2H, m), 2.16(6H, s), 2.23(2H, t, J=6.9 Hz), 4.14-4.26(1H, m), 4.41(2H, t, J=7.3 Hz), 5.93(1H, s), 5.96(1H, s), 6.77-6.87(2H, m), 7.15-7.38(12H, m).

#### 実施例 6 8

N-プロピル-1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボキサミド (化合物 6 7)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.83(3H, t, J=7.3 Hz), 1.38-1.51(2H, m), 1.96-2.06(2H, m), 2.15(6H, s), 2.23(2H, t, J=6.9 Hz), 3.23(2H, dt, J=6.9, 7.3 Hz), 4.40(2H, t, J=6.9 Hz), 5.99(1H, s), 6.37(1H, t, J=5.6 Hz), 6.84-6.86(1H, m), 7.15-7.39(12H, m).

#### 実施例 6 9

N-シクロオクチル-1 - (3-ジメチルアミノプロピル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボキサミド (化合物 6 8)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.25-1.60(14H, m), 1.94-2.04(2H, m), 2.17(6H, s), 2.24(2H, t, J=6.9 Hz), 4.06-4.19(1H, m), 4.41(2H, t, J=6.9 Hz), 5.93(1H, s), 5.97(1H, s), 6.77-6.83(2H, m), 7.15-7.39(12H, m).

### 実施例 7 0

N - (2 - ビペリジノエチル) - 1 - (3 - ジメチルアミノプロビル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 6' 0)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30-1.45(6H, m), 1.95-2.05(2H, m), 2.16(6H, s), 2.24(2H, t, J=7.3 Hz), 2.20-2.30(4H, m), 2.38(2H, t, J=6.3 Hz), 3.44(2H, dt, J=6.3, 5.9 Hz), 4.39(2H, t, J=6.9 Hz), 6.05(1H, s), 6.66(1H, t, J=5.0 Hz), 6.83-6.98(2H, m), 7.15-7.39(12H, m).

### 実施例 7 1

N - (4 - プロビルフェニル) - 1 - (3 - ジメチルアミノプロビル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 7 0)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.69(2H, m), 1.99-2.09(2H, m), 2.13(6H, s), 2.22(2H, t, J=6.9 Hz), 2.55(2H, t, J=7.6 Hz), 4.47(2H, t, J=7.3 Hz), 6.09(1H, s), 6.87(2H, d, J=3.6 Hz), 7.09-7.43(17H, m), 7.99(1H, s).

### 実施例 7 2

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 1 - (3 - ジメチルアミノプロビル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 7 1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.73(2H, m), 1.95-2.15(4H, m), 2.21(6H, s), 2.25-2.40(2H, br), 2.36(2H, t, J=7.9 Hz), 3.20-3.32(4H, m), 3.36(2H, t, J=6.9 Hz), 4.38(2H, t, J=6.9 Hz), 6.02(1H, s), 6.83-6.91(2H, m), 7.16-7.38(12H, m).

### 実施例 7 3

3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (3 - ピロリジニルプロビル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (化合物 7 2)

参考例 3 で得られる 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (3 - クロロプロビル)

インドール-2-カルボン酸エチル (3.9. 64 g, 91. 8 mmol) のエタノール (400 ml) 溶液に、室温で攪拌下、ピロリジン (41. 4 ml, 496 mmol) を加え、20時間加熱還流した。反応溶液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、46.5 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.35(3H, t, J=7.3 Hz), 1.70-1.95(4H, m), 1.74-1.79(2H, m), 2.35-2.55(6H, m), 4.33(2H, q, J=6.9 Hz), 4.56(2H, t, J=6.9 Hz), 6.58(1H, s), 6.81-6.93(2H, m), 7.16-7.28(11H, m), 7.42(1H, d, J=8.3 Hz).

#### 実施例 7 4

3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル) インドール-2-カルボン酸 (化合物 7 3)

実施例 6 と同様にして、実施例 7 3 で得られた化合物 7 2 (46.5 g) を用い、34.1 g (78% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-1.75(4H, m), 2.25-2.40(2H, m), 2.45-2.70(4H, br), 2.70(2H, t, J=5.6 Hz), 4.62(2H, t, J=5.6 Hz), 6.77(1H, s), 6.88-6.94(1H, m), 7.09-7.32(13H, m).

以下の実施例 7 5 ~ 8 0 では、化合物 6 に代えて化合物 7 3 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 7 5

N-イソプロピル-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 7 4)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 1.70-1.80(4H, m), 2.01-2.12(2H, m), 2.45-2.55(6H, m), 4.13-4.26(1H, m), 4.43(2H, t, J=6.9 Hz), 5.72(1H, d, J=7.9 Hz), 5.94(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.16-7.40(12H, m).

#### 実施例 7 6

N-プロピル-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 7 5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.83(3H, t, J=7.3 Hz), 1.38-1.52(2H, m), 1.65-1.75(4H, m), 2.00-2.11(2H, m), 2.35-2.45(6H, m), 3.27(2H, dt, J=6.9, 5.9 Hz), 4.42(2H, t, J=6.9 Hz), 5.98(1H, s), 6.38(1H, t, J=5.3 Hz), 6.81-6.88(2H, m), 7.15-7.39(12H, m).

#### 実施例 7-7

N-シクロオクチル-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル)インドール-2-カルボキサミド(化合物7-6)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.25-1.85(18H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.40-2.55(6H, m), 4.07-4.17(1H, m), 4.44(2H, t, J=6.9 Hz), 5.79(1H, d, J=7.9 Hz), 5.95(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.14-7.40(12H, m).

#### 実施例 7-8

N-(2-ビペリジノエチル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル)インドール-2-カルボキサミド(化合物7-7)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.30-1.45(6H, m), 1.70-1.80(4H, m), 2.04-2.12(2H, m), 2.25-2.35(4H, m), 2.39(2H, t, J=6.3 Hz), 2.40-2.50(6H, m), 3.43(2H, dt, J=6.3, 5.9 Hz), 4.42(2H, t, J=6.9 Hz), 6.04(1H, s), 6.71(1H, t, J=5.3 Hz), 6.83-6.98(2H, m), 7.15-7.39(12H, m).

#### 実施例 7-9

N-(4-プロピルフェニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル)インドール-2-カルボキサミド(化合物7-8)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.75(6H, m), 2.03-2.14(2H, m), 2.35-2.50(6H, m), 2.55(2H, t, J=7.3 Hz), 4.49(2H, t, J=7.3 Hz), 6.08(1H, s), 6.84-6.90(2H, m), 7.08-7.43(16H, m), 7.88(1H, s).

#### 実施例 8-0

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(ジフェニルメチル)-1-(3-ピロリジニルプロピル)インドール-2-カルボキサミド(化合物7-9)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.50-1.90(8H, m), 1.95-2.25(4H, m), 2.30-2.65(4H, br), 2.36(2H, t, J=7.9 Hz), 3.20-3.31(4H, m), 3.37(2H, t, J=6.9 Hz), 4.40

(2H, t, J=6.9 Hz), 6.01(1H, s), 6.83-6.92(2H, m), 7.16-7.38(12H, m).

### 実施例 8 1

1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物80)

実施例73と同様にして、参考例4で得られる1-(4-クロロブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル(3.9, 8.4g, 8.9, 3mmol)およびジメチルアミン水溶液(5.0%, 9.0mL, 8.98mmol)を用い、2.9, 2g(7.2%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.35(3H, t, J=6.9 Hz), 1.40-1.60(2H, m), 1.70-1.90(2H, m), 2.18(6H, s), 2.26(2H, t, J=7.6 Hz), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.50(2H, t, J=7.6 Hz), 6.57(1H, s), 6.81-6.93(2H, m), 7.16-7.38(12H, m).

### 実施例 8 2

1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸(化合物81)

実施例6と同様にして、実施例81で得られた化合物80(2.9, 2g)を用い、2.2, 8g(8.3%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.50-1.70(2H, m), 1.75-1.95(2H, m), 2.42(6H, s), 2.74(2H, t, J=7.6 Hz), 4.69(2H, t, J=6.3 Hz), 6.79(1H, s), 6.85(1H, t, J=6.9 Hz), 7.01(1H, d, J=8.3 Hz), 7.10-7.28(12H, m).

以下の実施例83～87では、化合物6に代えて化合物81を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

### 実施例 8 3

N-イソプロピル-1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物82)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.69(6H, d, J=6.6 Hz), 1.42-1.53(2H, m), 1.76-1.88(2H, m), 2.17(6H, s), 2.25(2H, t, J=7.3 Hz), 4.13-4.26(1H, m), 4.38(2H, t, J=7.6 Hz), 5.57(1H, d, J=7.9 Hz), 5.92(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.15-7.36(12H, m).

## 実施例 8 4

N-プロビル-1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物8 3)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.83(3H, t, J=7.3 Hz), 1.37-1.52(4H, m), 1.76-1.87(2H, m), 2.16(6H, s), 2.23(2H, t, J=7.6 Hz), 3.28(2H, dt, J=6.9, 5.9 Hz), 4.39(2H, t, J=7.3 Hz), 5.73(1H, t, J=5.6 Hz), 5.94(1H, s), 6.83-6.84(2H, m), 7.16-7.36(12H, m).

## 実施例 8 5

N-シクロオクチル-1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物8 4)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.30-1.90(18H, m), 2.16(6H, s), 2.25(2H, t, J=7.3 Hz), 4.11-4.16(1H, m), 4.39(2H, t, J=7.3 Hz), 5.68(1H, d, J=7.9 Hz), 5.94(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.15-7.35(12H, m).

## 実施例 8 6

N-(4-プロビルフェニル)-1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物8 5)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.44-1.55(2H, m), 1.55-1.68(2H, m), 1.75-1.95(2H, m), 2.14(6H, s), 2.25(2H, t, J=7.3 Hz), 2.55(2H, t, J=7.6 Hz), 4.43(2H, t, J=7.3 Hz), 6.04(1H, s), 6.81-6.89(2H, m), 7.08-7.39(16H, m), 7.44(1H, s).

## 実施例 8 7

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロビル]-1-(4-ジメチルアミノブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物8 6)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.43-1.54(2H, m), 1.62-1.72(2H, m), 1.76-1.87(2H, m), 1.96-2.06(2H, m), 2.18(6H, s), 2.26(2H, t, J=7.6 Hz), 2.36(2H, t, J=7.6 Hz), 3.19-3.32(4H, m), 3.35(2H, t, J=6.9 Hz), 4.35(2H, t, J=7.6 Hz), 5.95(1H, s), 6.14(1H, t, J=5.9 Hz), 6.85(2H, d, J=4.0 Hz), 7.16-7.35(12H, m).

## 実施例 8 8

3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (4 - ピロリジニルブチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (化合物 8 7)

実施例 7 3 と同様にして、参考例 4 で得られる 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (4 - クロロブチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (40.0 g, 89.7 mmol) およびピロリジン (40.4 ml, 48.4 mmol) を用い、43.0 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45-1.65(2H, m), 1.65-1.90(6H, m), 2.35-2.55(6H, m), 4.33(2H, q, J=7.3 Hz), 4.50(2H, t, J=7.3 Hz), 6.57(1H, s), 6.81-6.93(2H, m), 7.16-7.38(12H, m).

## 実施例 8 9

3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (4 - ピロリジニルブチル) インドール - 2 - カルボン酸 (化合物 8 8)

実施例 6 と同様にして、実施例 8 8 で得られた化合物 8 7 (43.0 g) を用い、25.5 g (63% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-1.95(8H, m), 2.76-2.82(2H, t, J=7.9 Hz), 2.70-3.15(4H, br), 4.66(2H, t, J=6.3 Hz), 6.77(1H, s), 6.83(1H, t, J=6.9 Hz), 7.36(1H, d, J=7.9 Hz), 7.10-7.28(12H, m).

以下の実施例 9 0 ～ 9 4 では、化合物 6 に代えて化合物 8 8 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

## 実施例 9 0

N-イソプロピル - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (4 - ピロリジニルブチル) インドール - 2 - カルボキサミド (化合物 8 9)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 1.50-1.70(2H, m), 1.70-1.95(6H, m), 2.45-2.65(6H, m), 4.13-4.25(1H, m), 4.37(2H, t, J=7.3 Hz), 5.57(1H, d, J=7.9 Hz), 5.92(1H, s), 6.76-6.86(2H, m), 7.15-7.36(12H, m).

## 実施例 9 1

N-プロピル - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (4 - ピロリジニルブチル)

## インドール-2-カルボキサミド(化合物90)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.83(3H, t, J=7.6 Hz), 1.35-1.60(4H, m), 1.70-1.95(6H, m), 2.35-2.55(6H, m), 3.28(2H, dt, J=6.6, 7.3 Hz), 4.38(2H, t, J=7.3 Hz), 5.74(1H, t, J=5.6 Hz), 5.93(1H, s), 6.83-6.88(2H, m), 7.16-7.36(12H, m).

## 実施例92

N-シクロオクチル-3-(ジフェニルメチル)-1-(4-ピロリジニルブチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物91)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.25-1.95(22H, m), 2.35-2.60(6H, m), 4.05-4.20(1H, m), 4.38(2H, t, J=7.3 Hz), 5.67(1H, d, J=7.9 Hz), 5.94(1H, s), 6.76-6.85(2H, m), 7.15-7.36(12H, m).

## 実施例93

N-(4-プロピルフェニル)-3-(ジフェニルメチル)-1-(4-ピロリジニルブチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物92)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.50-1.80(10H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.40-2.60(6H, m), 4.43(2H, t, J=7.3 Hz), 6.04(1H, s), 6.81-6.90(2H, m), 7.08-7.39(16H, m), 7.45(1H, m).

## 実施例94

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(ジフェニルメチル)-1-(4-ピロリジニルブチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物93)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.50-1.95(12H, m), 2.02(2H, m), 2.36(2H, t, J=7.6 Hz), 2.35-2.70(4H, br), 3.19-3.32(4H, m), 3.36(2H, t, J=6.9 Hz), 4.34(2H, t, J=7.3 Hz), 5.96(1H, s), 6.24(1H, br), 6.85-6.87(2H, m), 7.17-7.35(12H, m).

## 実施例95

3-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物94)

実施例2と同様にして、参考例5で得られる3-[ビス(4-クロロフェニル)

メチル] インドール-2-カルボン酸エチル (5.0 g, 11.8 mmol) および2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (1.78 g, 12.4 mmol) を用い、6.3 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36(3H, t, J=7.1 Hz), 2.33(6H, s), 2.66(2H, dd, J=7.6, 7.9 Hz), 4.36(2H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2H, dd, J=7.6, 7.9 Hz), 6.49 (1H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.15(4H, d, J=7.7 Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz).

#### 実施例 9 6

3-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸 (化合物 9 5)

実施例 6 と同様にして、実施例 9 5 で得られた化合物 9 4 (6.3 g) を用い、4.2 g (77% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.60(6H, s), 3.34(2H, t, J=6.4 Hz), 4.87(2H, t, J=6.4 Hz), 6.77(1H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.04(1H, d, J=7.9 Hz), 7.1-7.2(8H, m), 7.2-7.35(2H, m).

以下の実施例 9 7 ～ 9 8 では、化合物 6 に代えて化合物 9 5 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで実施例 4 8 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 9 7

N-プロピル-3-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 9 6 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88(3H, t, J=7.3 Hz), 1.4-1.55(2H, m), 2.90(3H, s), 2.91(3H, s), 3.28(2H, dt, J=5.9, 7.3 Hz), 3.5-3.6(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.72(1H, t, J=5.9 Hz), 5.87(1H, s), 6.80(1H, d, J=7.9 Hz), 6.91(1H, t, J=7.3 Hz), 7.06(4H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.4(5H, m), 7.81(1H, d, J=8.6 Hz), 13.1(1H, br).

#### 実施例 9 8

N-(4-プロピルフェニル)-3-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]

－1－(2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩  
(化合物 97 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.94(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.7(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.6 Hz), 2.83(3H, s), 2.85(3H, s), 3.5-3.6(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 6.02(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.3 Hz), 6.94(1H, t, J=7.5 Hz), 7.05-7.4(13H, m), 7.8-7.9(2H, m), 12.9(1H, br).

## 実施例 9 9

3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物 98)

実施例 2 と同様にして、参考例 6 で得られる 3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]インドール-2-カルボン酸エチル(5.0 g, 13.04 mmol)および 2-ビペリジノエチルクロリド塩酸塩(2.64 g, 14.34 mmol)を用い、6.8 g(定量的)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87(3H, t, J=7.3 Hz), 1.4-1.5(2H, m), 1.5-1.6(4H, m), 2.30(6H, s), 2.4-2.55(4H, m), 2.6-2.7(2H, m), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.55-4.65(2H, m), 6.49(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.95-7.1(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.6 Hz).

## 実施例 10 0

3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボン酸(化合物 99)

実施例 6 と同様にして、実施例 9 9 で得られた化合物 98(6.8 g)を用い、5.1 g(84% 収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.4-1.7(6H, m), 2.27(6H, s), 2.3-2.6(4H, m), 3.05-3.15(2H, m), 4.65-4.75(2H, m), 6.70(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.00(4H, d, J=7.9 Hz), 7.1-7.2(7H, m).

以下の実施例 10 1-10 3 では、化合物 6 に代えて化合物 99 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで必要により実施例 4 8 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

## 実施例 10 1

N-(3-モルホリノプロビル)-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボキサミド 2 塩酸塩  
(化合物 100 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.8-2.0(6H, m), 2.1-2.25(4H, m), 2.32(6H, s), 2.75-3.1(4H, m), 3.3-3.65(8H, m), 3.9-4.0(2H, m), 4.1-4.25(2H, m), 4.9-5.0(2H, m), 5.86(1H, s), 6.71(1H, br), 6.8-6.95(2H, m), 7.03(4H, d, J=8.1 Hz), 7.09(4H, d, J=8.1 Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.61(1H, d, J=8.3 Hz), 12.0(1H, br), 12.5(1H, br).

#### 実施例 102

N-イソプロビル-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物 101 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-2.0(4H, m), 2.25-2.4(2H, m), 2.33(6H, s), 2.7-2.9(2H, m), 3.45-3.65(4H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.85-4.95(2H, m), 5.70(1H, d, J=7.9 Hz), 5.83(1H, s), 6.78(1H, d, J=7.9 Hz), 6.88(1H, t, J=7.3 Hz), 7.01(4H, d, J=8.1 Hz), 7.10(4H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.3(1H, m), 7.87(1H, d, J=8.3 Hz), 12.57(1H, br).

#### 実施例 103

N-[3-(1-イミダゾリル)プロビル]-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビペリジノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物 102)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.3-1.45(2H, m), 1.65-1.8(4H, m), 1.9-2.0(2H, m), 2.2-2.3(4H, m), 2.30(6H, s), 2.80(2H, t, J=6.3 Hz), 3.3-3.4(2H, m), 3.89(2H, t, J=7.2 Hz), 4.42(2H, t, J=6.3 Hz), 6.14(1H, s), 6.85-7.0(3H, m), 7.0-7.1(9H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.2 Hz), 7.40(1H, s), 8.36(1H, br).

#### 実施例 104

3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物 103)

実施例 2 と同様にして、参考例 6 で得られる 3 - [ビス (4-メチルフェニル) メチル] インドール-2-カルボン酸エチル (5.0 g, 13.04 mmol) および 2-ピロリジニルエチルクロリド塩酸塩 (2.45 g, 14.34 mmol) を用い、6.7 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.7-1.9 (4H, m), 2.31 (6H, s), 2.6-2.7 (4H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 4.34 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.6-4.7 (2H, m), 6.49 (1H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.95-7.15 (9H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz).

### 実施例 105

3 - [ビス (4-メチルフェニル) メチル] -1 - (2-ピロリジニルエチル) インドール-2-カルボン酸 (化合物 104)

実施例 6 と同様にして、実施例 104 で得られた化合物 103 (6.7 g) を用い、4.7 g (79% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.75-1.9 (4H, m), 2.33 (6H, s), 2.85-3.0 (4H, m), 3.55-3.7 (2H, m), 4.75-4.9 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.93 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.05-7.25 (10H, m), 7.54 (1H, d, J=7.3 Hz).

以下の実施例 106～108 では、化合物 6 に代えて化合物 104 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで必要により実施例 4-8 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

### 実施例 106

N - (3-モルホリノプロビル) -3 - [ビス (4-メチルフェニル) メチル] -1 - (2-ピロリジニルエチル) インドール-2-カルボキサミド 2 塩酸塩 (化合物 105 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05-2.2 (6H, m), 2.33 (6H, s), 2.8-3.0 (6H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.15-4.3 (2H, m), 4.8-4.95 (2H, m), 5.86 (1H, s), 6.48 (1H, br), 6.8-6.95 (2H, m), 7.02 (4H, d, J=8.1 Hz), 7.10 (4H, d, J=8.1 Hz), 7.25-7.3 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 12.58 (1H, br), 12.72 (1H, br).

### 実施例 107

N-イソプロピル-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物106  
塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 2.0-2.3(4H, m), 2.33(6H, s), 2.85-3.05(2H, m), 3.55-3.7(2H, m), 3.7-3.85(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.71(1H, d, J=7.9 Hz), 5.84(1H, s), 6.78(1H, d, J=7.9 Hz), 6.88(1H, t, J=7.6 Hz), 7.01(4H, d, J=8.3 Hz), 7.10(4H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.35(1H, m), 7.79(1H, d, J=8.6 Hz), 12.86(1H, br).

#### 実施例108

N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物107)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.55-1.7(4H, m), 1.85-2.0(2H, m), 2.29(6H, s), 2.3-2.4(4H, m), 3.00(2H, t, J=6.3 Hz), 3.33(2H, dd, J=6.0, 6.9 Hz), 3.83(2H, t, J=7.3 Hz), 4.43(2H, t, J=6.3 Hz), 6.15(1H, s), 6.84(1H, s), 6.8-7.0(2H, m), 7.0-7.15(9H, m), 7.15-7.25(1H, m), 7.32(1H, d, J=8.3 Hz), 7.38(1H, s), 8.25(1H, br).

#### 実施例109

3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-モルホリノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物108)

実施例2と同様にして、参考例6で得られる3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]インドール-2-カルボン酸エチル(5.0g, 13.04mmol)および2-モルホリノエチルクロリド塩酸塩(2.67g, 14.34mmol)を用い、6.8g(定量的)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.37(3H, t, J=7.3 Hz), 2.31(6H, s), 2.45-2.55(4H, m), 2.65-2.75(2H, m), 3.6-3.7(4H, m), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.6-4.7(2H, m), 6.47(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.95-7.15(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.3-7.4(1H, m).

#### 実施例110

3 - [ビス (4 - メチルフェニル) メチル] - 1 - (2 - モルホリノエチル)  
インドール - 2 - カルボン酸 (化合物 109)

実施例 6 と同様にして、実施例 109 で得られた化合物 108 (6.8 g) を用い、4.5 g (74% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.29(6H, s), 2.3-2.4(4H, m), 3.02(2H, t, J=5.6 Hz), 3.45-3.55(4H, m), 4.62(2H, t, J=5.6 Hz), 6.56(1H, s), 6.9-7.0(1H, m), 7.02(4H, d, J=8.1 Hz), 7.12(4H, d, J=8.1 Hz), 7.2-7.3(3H, m).

以下の実施例 111 ~ 113 では、化合物 6 に代えて化合物 109 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで必要により実施例 48 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

実施例 111

N - (3 - モルホリノプロピル) - 3 - [ビス (4 - メチルフェニル) メチル] - 1 - (2 - モルホリノエチル) インドール - 2 - カルボキサミド 2 塩酸塩 (化合物 110 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05-2.2(2H, m), 2.32(6H, s), 2.6-2.8(2H, m), 2.9-3.3(4H, m), 3.35-3.45(4H, m), 3.45-3.6(4H, m), 3.9-4.1(4H, m), 4.1-4.3(4H, m), 4.85-4.95(2H, m), 5.88(1H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.0-7.15(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.68(1H, d, J=8.2 Hz), 12.32(1H, br), 12.75(1H, br).

実施例 112

N - イソプロピル - 3 - [ビス (4 - メチルフェニル) メチル] - 1 - (2 - モルホリノエチル) インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 111 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07(6H, d, J=6.6 Hz), 2.34(6H, s), 2.95-3.15(2H, m), 3.45-3.6(4H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.30(2H, t, J=11.9 Hz), 4.9-5.0(2H, m), 5.72(1H, d, J=7.6 Hz), 5.84(1H, s), 6.79(1H, d, J=8.2 Hz), 6.89(1H, t, J=7.6 Hz), 7.01(4H, d, J=8.2 Hz), 7.10(4H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.3(1H, m), 7.81(1H, d, J=8.2 Hz), 13.55(1H, br).

実施例 113

N - [3 - (1 - イミダゾリル) プロピル] - 3 - [ビス (4 - メチルフェニ

ル) メチル] - 1 - (2-モルホリノエチル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 112)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.85-2.0(2H, m), 2.32(6H, s), 2.35-2.45(4H, m), 2.78(2H, t, J=6.9 Hz), 3.32(2H, q, J=6.6 Hz), 3.5-3.6(4H, m), 3.89(2H, t, J=7.1 Hz), 4.48(2H, t, J=6.9 Hz), 5.97(1H, s), 6.76(1H, t, J=6.6 Hz), 6.8-6.9(3H, m), 7.0-7.15(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.3 Hz), 7.40(1H, s).

#### 実施例 114

3 - [ビス(4-メチルフェニル)メチル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボン酸エチル (化合物 113)

実施例 2 と同様にして、参考例 6 で得られる 3 - [ビス(4-メチルフェニル)メチル] インドール-2-カルボン酸エチル (4.55 g, 11.86 mmol) および 2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (1.88 g, 13.05 mmol) を用い、5.7 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37(3H, t, J=6.9 Hz), 2.31(6H, s), 2.37(6H, s), 2.65-2.75(2H, m), 4.34(2H, q, J=6.9 Hz), 4.55-4.65(2H, m), 6.49(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.9-7.15(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.3 Hz).

#### 実施例 115

3 - [ビス(4-メチルフェニル)メチル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボン酸 (化合物 114)

実施例 6 と同様にして、実施例 114 で得られた化合物 113 (5.7 g) を用い、3.5 g (68% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.28(6H, s), 2.37(6H, s), 3.16(2H, t, J=5.7 Hz), 4.71(2H, t, J=5.7 Hz), 6.70(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.01(4H, d, J=6.9 Hz), 7.15(4H, d, J=6.9 Hz), 7.15-7.25(3H, m).

以下の実施例 116 ~ 118 では、化合物 6 に代えて化合物 114 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで必要により実施例 48 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 116

N-(3-モルホリノプロビル)-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド 2 塩酸塩(化合物 115 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.05-2.2(2H, m), 2.31(6H, s), 2.85-3.1(4H, m), 2.93(6H, s), 3.3-3.45(4H, m), 3.5-3.6(2H, m), 3.9-4.05(2H, m), 4.05-4.25(2H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.89(1H, s), 6.85-6.9(2H, m), 7.05-7.1(8H, m), 7.2-7.35(2H, m), 7.65(1H, d, J=8.3 Hz), 12.14(2H, br).

### 実施例 117

N-イソプロビル-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物 116 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.08(6H, d, J=6.3 Hz), 2.34(6H, s), 2.90(3H, s), 2.92(3H, s), 3.5-3.65(2H, m), 4.05-4.2(1H, m), 4.8-4.9(2H, m), 5.72(1H, d, J=7.9 Hz), 5.84(1H, s), 6.79(1H, d, J=7.3 Hz), 6.89(1H, t, J=7.6 Hz), 7.00(4H, d, J=7.9 Hz), 7.10(4H, d, J=7.9 Hz), 7.25-7.3(1H, m), 7.77(1H, d, J=8.6 Hz), 13.05(1H, br).

### 実施例 118

N-[3-(1-イミダゾリル)プロビル]-3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物 117)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.9-2.0(2H, m), 2.17(6H, s), 2.30(6H, s), 2.78(2H, t, J=6.3 Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.82(2H, t, J=7.1 Hz), 4.39(2H, t, J=6.3 Hz), 6.11(1H, s), 6.82(1H, s), 6.85-6.95(2H, m), 7.0-7.1(9H, m), 7.2-7.35(2H, m), 7.36(1H, s), 7.6-7.7(1H, m).

### 実施例 119

N-プロビル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩(化合物 118 塩酸塩)

参考例 10 で得られるN-プロビル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリ

ル) - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボキサミド (1. 95 g, 3. 57 mmol) のエタノール (30 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素触媒 (0. 39 g, 50% 含水) を加え、水素雰囲気下 70°C で 4. 5 時間攪拌した。触媒を濾別した後、溶媒を減圧下留去して、粗生成物 1.65 g を得た。得られた粗生成物をジエチルエーテルから結晶化させることにより、1. 42 g (82% 収率) の標記化合物の遊離塩基を得た。次いで、この化合物 (1. 0 g) を実施例 6 と同様にして塩酸塩化することにより、0. 92 g (86% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.83 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35-1.5 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.2-3.35 (2H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 4.7-4.85 (2H, m), 5.8-5.95 (2H, m), 6.38 (1H, s), 6.7-6.9 (4H, m), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 12.73 (1H, br).

以下の実施例 120～128 では、N-プロピル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボキサミドに代えて参考例 111～119 で得られる化合物を用い、実施例 119 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 120

N-イソプロピル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル) インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 119 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.07 (3H, d, J=6.3 Hz), 2.89 (6H, s), 3.5-3.6 (2H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 4.65-4.85 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.83 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.2-6.4 (4H, m), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.1-7.35 (4H, m), 7.73 (1H, d, J=8.6 Hz), 12.74 (1H, br).

#### 実施例 121

N-(4-プロピルフェニル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル) インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 120 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.5-1.65(2H, m), 2.45-2.6(2H, m), 2.90(6H, s), 3.5-3.65(2H, m), 4.3-4.45(2H, m), 5.94(1H, s), 5.98(1H, s), 6.7-6.95(4H, m), 7.00(2H, d, J=8.3 Hz), 7.05-7.2(6H, m), 7.2-7.35(4H, m), 7.54(1H, s), 7.82(1H, d, J=8.6 Hz), 12.86(1H, br).

### 実施例 1 2 2

N - (3 - モルホリノプロビル) - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンズヒドリル) インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩  
(化合物 1 2 1 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ( ppm): 1.9-2.1(2H, m), 2.85(6H, s), 2.95-3.2(4H, m), 3.2-3.5(6H, m), 3.75-4.0(4H, m), 4.55-4.7(2H, m), 5.86(1H, s), 6.67(2H, d, J=8.3 Hz), 6.8-7.0(4H, m), 7.1-7.3(6H, m), 7.65(1H, d, J=8.3 Hz), 8.47(1H, t, J=5.6 Hz), 9.20(1H, s), 10.81(1H, br), 11.04(1H, br).

### 実施例 1 2 3

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンズヒドリル) インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 1 2 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ( ppm): 1.6-1.75(2H, m), 1.9-2.05(2H, m), 2.25(2H, t, J=7.9 Hz), 2.81(6H, s), 3.15-3.3(4H, m), 3.3-3.55(4H, m), 4.5-4.65(2H, m), 5.85(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.3 Hz), 6.8-6.9(2H, m), 6.95(2H, d, J=8.3 Hz), 7.6-7.8(6H, m), 7.67(1H, d, J=8.2 Hz), 8.2-8.3(1H, m), 9.24(1H, s), 10.69(1H, br).

### 実施例 1 2 4

N - シクロオクチル - 1 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 3 - (4 - ヒドロキシベンズヒドリル) インドール - 2 - カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 1 2 3 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ( ppm): 1.4-1.7(12H, m), 1.7-1.9(2H, m), 2.80(6H, s), 3.3-3.45(2H, m), 3.95-4.1(1H, m), 4.55-4.65(2H, m), 5.80(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.6 Hz), 6.8-6.9(2H, s), 6.94(2H, d, J=8.6 Hz), 7.1-7.3(6H, m), 7.67(1H, d, J=8.2 Hz), 8.01(1H, d, J=7.9 Hz), 9.26(1H, s), 10.83(1H, br).

## 実施例 1 2 5

N-プロピル-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 1 2 4 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.91(3H, t, J=7.3 Hz), 1.45-1.65(2H, m), 1.75-2.05(4H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.05-3.4(4H, m), 3.4-3.6(2H, m), 4.45-4.6(2H, m), 5.84(1H, s), 6.66(2H, d, J=8.3 Hz), 6.85-6.9(2H, m), 6.94(2H, d, J=8.3 Hz), 7.05-7.3(6H, m), 7.62(1H, d, J=6.3 Hz), 8.2-8.3(1H, m), 9.21(1H, s), 10.65(1H, br).

## 実施例 1 2 6

N-イソプロピル-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 1 2 5 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17(6H, d, J=6.6 Hz), 1.75-2.05(4H, m), 2.85-3.05(2H, m), 3.4-3.6(4H, m), 4.0-4.15(1H, m), 4.5-4.65(2H, m), 5.83(1H, s), 6.67(2H, d, J=8.6 Hz), 6.85-6.9(2H, m), 6.95(2H, d, J=8.6 Hz), 7.05-7.3(6H, m), 7.62(1H, d, J=8.3 Hz), 7.84(1H, br), 9.19(1H, s), 10.64(1H, br).

## 実施例 1 2 7

N-(3-モルホリノプロピル)-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 2 塩酸塩 (化合物 1 2 6 2 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.75-2.05(6H, m), 2.9-3.2(6H, m), 3.2-3.6(8H, m), 3.75-4.0(4H, m), 4.5-4.65(2H, m), 5.85(1H, s), 6.67(2H, d, J=8.4 Hz), 6.85-6.9(2H, m), 6.95(2H, d, J=8.4 Hz), 7.1-7.3(6H, m), 7.65(1H, d, J=8.2 Hz), 8.5-8.6(1H, m), 9.24(1H, s), 11.05(1H, br), 11.2(1H, br).

## 実施例 1 2 8

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(4-ヒドロキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩 (化合物 1 2 7 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.5-1.65(2H, m), 1.95-2.2(6H, m), 2.34(2H, t, J=7.9 Hz), 2.8-3.0(2H, m), 3.1-3.35(6H, m), 3.5-3.65(2H, m), 3.65-3.8(2H, m), 4.7-4.85(2H, m), 5.86(1H, s), 6.0-6.1(1H, m), 6.7-6.85(4H, m), 6.95(2H, d, J=8.3 Hz), 7.0-7.1(2H, m), 7.1-7.3(4H, m), 7.74(1H, d, J=8.3 Hz), 12.45(1H, br).

以下の実施例 129～133では、化合物 6に代えて参考例 21で得られる 3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボン酸を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 129

N-イソプロピル-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物 128)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.01(6H, d, J=6.6 Hz), 2.34(6H, s), 2.73(2H, t, J=5.9 Hz), 4.06(2H, t, J=5.9 Hz), 4.05-4.20(1H, m), 5.72(1H, d, J=7.9 Hz), 6.01(1H, s), 6.77-6.89(4H, m), 7.07-7.45(9H, m), 9.18(1H, s).

#### 実施例 130

N-プロピル-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物 129)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.79(3H, t, J=7.3 Hz), 1.32-1.45(2H, m), 2.35(6H, s), 2.74(2H, t, J=5.6 Hz), 3.21-3.29(2H, m), 4.06(2H, t, J=5.9 Hz), 5.82(1H, t, J=5.6 Hz), 6.03(1H, s), 6.76-6.88(4H, m), 7.06-7.64(9H, m), 9.14(1H, s).

#### 実施例 131

N-シクロオクチル-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物 130)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.25-1.90(14H, br), 2.35(6H, s), 2.74(2H, t, J=5.6 Hz), 4.06(2H, t, J=5.9 Hz), 4.05-4.20(1H, m), 5.84(1H, d, J=8.2 Hz), 6.01(1H, s), 6.73-6.89(4H, m), 7.06-7.65(9H, m), 9.13(1H, s).

#### 実施例 132

N-(4-プロピルフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物131)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.92(3H, t, J=7.3 Hz), 1.54-1.65(2H, m), 2.35(6H, s), 2.54(2H, t, J=7.3 Hz), 2.74(2H, t, J=5.6 Hz), 4.07(2H, t, J=5.6 Hz), 6.15(1H, s), 6.74-6.92(4H, m), 7.08-7.42(13H, m), 7.58(1H, s), 9.23(1H, s).

#### 実施例133

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物132)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.67-1.76(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.35(6H, s), 2.42(2H, t, J=7.9 Hz), 2.75(2H, t, J=5.6 Hz), 3.30-3.40(4H, m), 4.05(2H, t, J=5.6 Hz), 6.48(1H, s), 6.81-6.93(4H, m), 7.12-7.40(9H, m), 9.54(1H, s).

以下の実施例134～138では、化合物6に代えて参考例23で得られる3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボン酸を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例134

N-イソプロピル-3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物133)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.01(6H, d, J=6.3 Hz), 1.75-1.90(4H, br), 2.60-2.70(4H, br), 2.91(2H, t, J=5.8 Hz), 4.11(2H, t, J=6.3 Hz), 4.10-4.25(1H, m), 5.72(1H, d, J=7.6 Hz), 6.01(1H, s), 6.77-6.89(4H, m), 7.07-7.40(9H, m), 9.16(1H, s).

#### 実施例135

N-プロピル-3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物134)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.79(3H, t, J=7.3 Hz), 1.32-1.45(2H, m), 1.79-1.84

(4H, m), 2.55-2.70(4H, br), 2.91(2H, t, J=5.9 Hz), 3.21-3.29(2H, m), 4.10(2H, t, J=5.9 Hz), 5.82(1H, t, J=5.6 Hz), 6.03(1H, s), 6.76-6.89(4H, m), 7.05-7.40(9H, m), 9.15(1H, s).

### 実施例 1 3 6

N-シクロオクチル-3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物135)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.25-1.80(14H, br), 1.80-1.90(4H, br), 2.55-2.75(4H, br), 2.93(2H, t, J=5.9 Hz), 4.00-4.15(1H, m), 4.12(2H, t, J=5.9 Hz), 5.84(1H, d, J=7.9 Hz), 6.01(1H, s), 6.73-6.88(4H, m), 7.06-7.64(9H, m), 9.13(1H, s).

### 実施例 1 3 7

N-(4-プロピルフェニル)-3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物136)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.92(3H, t, J=7.3 Hz), 1.54-1.67(2H, m), 1.75-1.90(4H, br), 2.54(2H, t, J=7.3 Hz), 2.60-2.70(4H, br), 2.93(2H, t, J=5.9 Hz), 4.12(2H, t, J=5.9 Hz), 6.15(1H, s), 6.74-6.93(4H, m), 7.08-7.42(13H, m), 7.58(1H, s), 9.24(1H, s).

### 実施例 1 3 8

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-[4-(2-ピロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]インドール-2-カルボキサミド(化合物137)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.67-1.76(2H, m), 1.70-1.90(4H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.42(2H, t, J=7.9 Hz), 2.55-2.75(4H, br), 2.91(2H, t, J=5.9 Hz), 3.30-3.39(6H, m), 4.10(2H, t, J=5.9 Hz), 6.48(1H, s), 6.80-6.93(4H, m), 7.12-7.39(9H, m), 9.62(1H, s).

### 実施例 1 3 9

3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル(化合物138)

実施例73と同様にして、参考例24で得られる3-[4-(2-クロロエト

キシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボン酸エチル (26.49 g, 52.5 mmol) およびジメチルアミン水溶液 (50%, 39.4 ml, 78.7 mmol) を用い、24.3 g (90% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.36(3H, t, J=7.3 Hz), 2.82(6H, s), 2.34(6H, s), 2.65-2.73(4H, m), 4.03(2H, t, J=5.9 Hz), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.60(2H, t, J=7.6 Hz), 6.50(1H, s), 6.79-6.95(4H, m), 7.05-7.40(9H, m).

#### 実施例 140

3 - [4 - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボン酸 (化合物 139)

実施例 6 と同様にして、実施例 139 で得られた化合物 138 (23.8 g) を用い、21.7 g (96% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 2.17(6H, s), 2.19(6H, s), 2.45-2.60(4H, m), 3.95(2H, t, J=5.9 Hz), 4.63(2H, t, J=7.3 Hz), 6.69-6.78(3H, m), 6.96-7.33(11H, m).

以下の実施例 141～145 では、化合物 6 に代えて化合物 139 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法、次いで必要により実施例 48 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 実施例 141

N-イソプロピル-3 - [4 - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 140)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.10(6H, d, J=6.6 Hz), 2.21(6H, s), 2.33(6H, s), 2.69-2.76(4H, m), 4.04(2H, t, J=5.6 Hz), 4.15-4.27(1H, m), 4.44(2H, t, J=6.9 Hz), 5.98(1H, s), 6.59(1H, d, J=7.9 Hz), 6.81-6.86(4H, m), 7.07-7.35(9H, m).

#### 実施例 142

N-プロピル-3 - [4 - (2-ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ジメチルアミノエチル) インドール-2-カルボキサミド (化合物

## 141)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.85(3H, t, J=7.3 Hz), 1.41-1.55(2H, m), 2.21(6H, s), 2.33(6H, s), 2.69-2.78(4H, m), 3.31(2H, dt, J=6.6, 6.9 Hz), 4.03(2H, t, J=5.9 Hz), 4.43(2H, t, J=6.6 Hz), 6.05(1H, s), 6.79-6.92(4H, m), 7.08-7.34(9H, m).

## 実施例 143

N-シクロオクチル-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド  
塩酸塩 (化合物 142 塩酸塩)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ( ppm): 1.35-1.90(14H, m), 2.77(6H, s), 2.81(6H, s), 3.80-3.55(4H, m), 3.85-4.05(1H, br), 4.20-4.40(2H, br), 4.50-4.70(2H, br), 5.84(1H, s), 6.89-6.93(4H, m), 7.08-7.27(8H, m), 7.71(1H, d, J=8.3 Hz), 8.36(1H, d, J=7.6 Hz).

## 実施例 144

N-(4-プロピルフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド (化合物 143)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.36(3H, t, J=7.3 Hz), 2.15-2.25(2H, br), 2.37(12H, s), 2.65-2.80(4H, br), 4.07(2H, t, J=5.6 Hz), 4.30-4.38(2H, m), 4.63(2H, t, J=7.9 Hz), 6.50(1H, s), 6.79-6.91(4H, m), 7.05-7.44(13H, m).

## 実施例 145

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド (化合物 144)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.67-1.77(2H, m), 1.95-2.07(2H, m), 2.23(6H, s), 2.33-2.39(2H, m), 2.37(6H, s), 2.76(2H, t, J=5.6 Hz), 2.75-2.90(2H, br), 3.24(2H, t, J=6.9 Hz), 3.29-3.37(4H, m), 4.06(2H, t, J=5.6 Hz), 4.43(2H, t, J=6.3 Hz), 6.10(1H, s), 6.80-6.94(4H, m), 7.09-7.35(9H, m), 7.75(1H, s).

## 実施例 1 4 6

3 - [4 - (2-ビロリジニルエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ビロリジニルエチル) インドール-2-カルボン酸エチル (化合物 1 4 5)

実施例 7 3 と同様にして、参考例 2 5 で得られる 3 - [4 - (2-クロロエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ビロリジニルエチル) インドール-2-カルボン酸エチル (3.6, 7 g, 6.9, 2 mmol) およびビロリジン (3.2 ml, 3.80 mmol) を用い、3.0, 3 g (77% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36(3H, t, J=7.3 Hz), 1.70-1.90(8H, br), 2.50-2.80(8H, br), 2.82-2.90(4H, m), 4.07(2H, t, J=5.9 Hz), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.63(2H, t, J=7.9 Hz), 6.50(1H, s), 6.79-6.95(4H, m), 7.05-7.43(9H, m).

## 実施例 1 4 7

3 - [4 - (2-ビロリジニルエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ビロリジニルエチル) インドール-2-カルボン酸 (化合物 1 4 6)

実施例 6 と同様にして、実施例 1 4 6 で得られた化合物 1 4 5 (2.9, 1 g) を用い、2.6, 7 g (96% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-1.90(8H, br), 2.50-2.75(8H, br), 2.85(2H, t, J=5.9 Hz), 3.10-3.25(2H, br), 4.00(2H, t, J=5.9 Hz), 4.60-4.80(2H, br), 6.70-6.91(5H, m), 7.06-7.24(9H, m).

以下の実施例 1 4 8 ~ 1 5 2 では、化合物 6 に代えて化合物 1 4 6 を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7 とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

## 実施例 1 4 8

N-イソプロピル-3 - [4 - (2-ビロリジニルエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2-ビロリジニルエチル) インドール-2-カルボキサミド (化合物 1 4 7)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.11(6H, d, J=6.9 Hz), 1.55-1.90(10H, br), 2.25-2.55(2H, br), 2.55-2.80(4H, br), 2.80-3.10(4H, br), 4.11(2H, t, J=5.6 Hz), 4.10-4.30(1H, m), 4.40-4.60(2H, br), 6.05(1H, s), 6.80-6.91(4H, m),

7.09-7.36(9H, m).

実施例 1 4 9

N-ブロビル-3-[4-(2-ビロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物148)  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.87(3H, t, J=7.3 Hz), 1.40-1.55(2H, m), 1.65-1.95(8H, br), 2.35-2.85(8H, br), 2.85-3.15(4H, br), 3.20-3.40(2H, m), 4.05-4.20(2H, br), 4.45-4.55(2H, br), 6.08(1H, s), 6.79-6.92(4H, m), 7.09-7.26(9H, m).

実施例 1 5 0

N-シクロオクチル-3-[4-(2-ビロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物149)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.35-1.90(24H, m), 2.30-2.55(2H, br), 2.55-2.75(4H, br), 2.92(2H, t, J=5.9 Hz), 2.90-3.10(2H, br), 4.10(2H, t, J=5.9 Hz), 4.05-4.20(1H, m), 4.50(2H, t, J=6.6 Hz), 6.05(1H, s), 6.79-6.95(4H, m), 7.05-7.46(9H, m).

実施例 1 5 1

N-(4-プロビルフェニル)-3-[4-(2-ビロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物150)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.94(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.70(6H, m), 1.75-1.90(6H, br), 2.25-2.45(2H, br), 2.56(2H, t, J=7.6 Hz), 2.60-2.80(4H, br), 2.85-3.15(4H, br), 4.11(2H, t, J=5.9 Hz), 4.50-4.60(2H, br), 6.21(1H, s), 6.78-7.36(18H, m).

実施例 1 5 2

N-[3-(2-オキソビロリジニル)プロビル]-3-[4-(2-ビロリジニルエトキシ)ベンズヒドリル]-1-(2-ビロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物151)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.60-1.90(10H, m), 1.97-2.08(2H, m), 2.30-2.50(6H,

m), 2.60-2.75(4H, br), 2.95-3.00(2H, br), 3.00-3.10(2H, br), 3.24-3.32(4H, m), 3.36(2H, t, J=7.3 Hz), 4.10(2H, t, J=5.9 Hz), 4.40-4.55(2H, br), 6.14(1H, s), 6.79-6.97(4H, m), 7.10-7.67(9H, m), 8.43(1H, br).

### 実施例 153

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-メチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物152)

実施例119と同様にして、参考例27で得られるN-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-1-[2-(N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)エチル]-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(0.35g, 0.54mmol)を用い、0.24g(87%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.6-1.75(2H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.6 Hz), 2.46(3H, s), 3.2-3.4(8H, m), 4.57(2H, t, J=5.7 Hz), 6.02(1H, s), 6.9-6.95(2H, m), 7.1-7.3(12H, m), 7.39(1H, d, J=8.2 Hz).

### 実施例 154

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-1-(2-アミノエチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボキサミド(化合物153)

参考例30で得られるN-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(ジフェニルメチル)-1-(2-フタルイミドエチル)インドール-2-カルボキサミド(0.553g, 0.89mmol)のエタノール(20mL)溶液に、抱水ヒドラジン(0.3mL)を加え、50℃で3時間攪拌した。生じた沈殿を滤去した後、残渣をクロロホルムで洗净した。得られた有機層を減压下濃縮して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、0.405g(92%収率)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.68(2H, t, J=6.6 Hz), 2.00(2H, t, J=7.9 Hz), 2.35(2H, t, J=7.9 Hz), 2.80-3.4(10H, m), 4.35-4.5(2H, s), 6.00(1H, s), 6.8-6.95(2H, m), 7.15-7.35(13H, m).

## 参考例 1

## 3-(ジフェニルメチル) インドール-2-カルボン酸エチル

インドール-2-カルボン酸エチル (10.0 g, 52.9 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.65 ml, 5.29 mmol) を加え、これに酢酸ベンズヒドリル (11.4 g, 50.2 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下し、室温で 40 分間搅拌した。反応溶液に飽和重曹水を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、15.8 g (84% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38(3H, t, J=7.2 Hz), 4.38(2H, q, J=7.2 Hz), 6.69(1H, s), 6.8-6.9(1H, m), 6.97(1H, d, J=7.9 Hz), 7.15-7.3(11H, m), 8.35(1H, d, J=8.2 Hz), 8.85-8.95(1H, br).

## 参考例 2

## 3-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル] インドール-2-カルボン酸エチル

4, 4'-ジフルオロベンズヒドロール (12.8 g, 58.1 mmol) およびインドール-2-カルボン酸エチル (10.0 g, 52.9 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、メタンスルホン酸 (3.4 ml, 52.9 mmol) を加え、室温で 1 時間搅拌した後、4, 4'-ジフルオロベンズヒドロール (1.0 g, 4.54 mmol) をさらに加え、1.5 時間搅拌して反応を完結させた。反応溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をエタノールから再結晶することにより、8.4 g (40% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.39(3H, t, J=7.2 Hz), 4.39(2H, q, J=7.2 Hz), 6.63(1H, s), 6.85-7.0(6H, m), 7.1-7.2(4H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.38(1H, d, J=8.3 Hz), 8.87(1H, br s).

## 参考例 3

1-(3-クロロプロビル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル

参考例 1 で得られた 3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル (38.0 g, 107 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (380 ml) 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム (60% 油状, 4.7 g, 118 mmol) を加え、さらに 1-ブロモ-3-クロロプロパン (11.6 ml, 118 mmol) を加え、さらに室温で 21 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液、水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物 51.1 g を得た。得られた粗生成物をエタノールから再結晶させることにより、40.6 g (88% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.26-2.36 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.34 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.66 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.58 (1H, s), 6.84-6.95 (2H, m), 7.15-7.30 (11H, m), 7.45 (1H, d, J=8.6 Hz).

## 参考例 4

1-(4-クロロブチル)-3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル

参考例 3 と同様にして、参考例 1 で得られた 3-(ジフェニルメチル)インドール-2-カルボン酸エチル (75.76 g, 213 mmol) および 1-ブロモ-4-クロロブタン (27 ml, 234 mmol) を用い、82.0 g (84% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.78-1.88 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.34 (2H, q, J=6.9 Hz), 4.52 (2H, t, J=7.3 Hz), 6.58 (1H, s), 6.83-6.94 (2H, m), 7.16-7.38 (12H, m).

## 参考例 5

3-[ビス(4-クロロフェニル)メチル]インドール-2-カルボン酸エチル

参考例 2 と同様にして、4, 4'-ジクロロベンズヒドロール (14.7 g,

5.8. 1mmol) およびインドール-2-カルボン酸エチル (10.0g, 52.9mmol) を用い、21.0g (94%収率) の標記化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.39(3H, t, J=7.3 Hz), 4.39(2H, q, J=7.3 Hz), 6.62(1H, s), 6.9-6.95(2H, m), 7.13(4H, d, J=8.6 Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.39(1H, d, J=8.3 Hz), 8.87(1H, s).

#### 参考例 6

3-[ビス(4-メチルフェニル)メチル]インドール-2-カルボン酸エチル

参考例 1 と同様にして、4, 4'-ジメチルベンズヒドロール (11.8g, 55.5mmol) およびインドール-2-カルボン酸エチル (10.0g, 52.9mmol) を用い、19.8g (97%収率) の標記化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.39(3H, t, J=7.1 Hz), 2.31(6H, s), 4.38(2H, q, J=7.1 Hz), 6.60(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.0-7.15(9H, m), 7.2-7.3(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.6 Hz), 8.82(1H, s).

#### 参考例 7

3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)インドール-2-カルボン酸エチル

参考例 1 と同様にして、4-ベンジルオキシベンズヒドロール (30.0g, 103mmol) およびインドール-2-カルボン酸エチル (18.5g, 97.9mmol) を用い、42.7g (95%収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.49(3H, t, J=7.2 Hz), 4.48(2H, q, J=7.2 Hz), 5.93(2H, s), 6.72(1H, s), 6.95-7.05(3H, m), 7.08(1H, d, J=7.9 Hz), 7.23(2H, d, J=8.6 Hz), 7.25-7.55(12H, m), 8.94(1H, s).

#### 参考例 8

3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸

実施例 2 と同様にして、参考例 7 で得られた 3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)インドール-2-カルボン酸エチル (20.0g, 43.3mmol) および 2-ジメチルアミノエチルクロリド塩酸塩 (6.55g, 45.5mmol)

を用い、3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸エチル 2.6. 3 gを得た。次いで、実施例6と同様にして、この化合物(2.6. 3 g)を用い、1.9. 8 g(91%収率、2工程通算)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.41(6H, s), 3.18(2H, t, J=6.1 Hz), 4.77(2H, t, J=6.1 Hz), 5.00(2H, s), 6.78(1H, s), 6.84(2H, d, J=8.9 Hz), 6.85-6.95(1H, m), 7.1-7.45(15H, m).

#### 参考例9

3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸

実施例2と同様にして、参考例7で得られた3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)インドール-2-カルボン酸エチル(20.0g, 43.33mmol)および2-ピロリジニルエチルクロリド塩酸塩(8.1g, 47.66mmol)を用い、3-(4-ベンジロキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸エチル 2.4. 9 gを得た。次いで、実施例6と同様にして、この化合物(2.4. 9 g)を用い、2.1. 2 g(92%収率、2工程通算)の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.65-1.85(4H, m), 2.65-2.95(4H, m), 3.35(2H, t, J=6.1 Hz), 4.75-4.9(2H, m), 5.00(2H, s), 6.76(1H, s), 6.83(2H, d, J=8.9 Hz), 6.85-6.95(1H, m), 7.05-7.45(15H, m).

以下の参考例10～15では、化合物6に代えて参考例8で得られた3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボン酸を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 参考例10

N-プロピル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.85(3H, t, J=7.4 Hz), 1.4-1.55(2H, m), 2.22(6H, s), 2.77(2H, t, J=6.6 Hz), 3.31(2H, q, J=6.6 Hz), 4.43(2H, t, J=6.6 Hz),

5.03(2H, s), 6.05(1H, s), 6.85-6.95(4H, m), 7.0-7.1(1H, m), 7.11(2H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.45(12H, m).

#### 参考例 1 1

N-イソプロピル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.10(6H, d, J=6.3 Hz), 2.20(6H, s), 2.74(2H, t, J=6.9 Hz), 4.15-4.3(1H, m), 4.44(2H, t, J=6.9 Hz), 5.04(2H, s), 5.99(1H, s), 6.63(1H, d, J=7.6 Hz), 6.8-6.95(4H, m), 7.10(2H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.45(12H, m).

#### 参考例 1 2

N-(4-プロピルフェニル)-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 0.94(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.7(2H, m), 2.17(6H, s), 2.5-2.6(2H, m), 2.81(2H, t, J=6.3 Hz), 4.48(2H, t, J=6.3 Hz), 5.03(2H, s), 6.17(1H, s), 6.8-6.95(3H, m), 7.00(1H, d, J=8.3 Hz), 7.1-7.45(18H, m), 9.32(1H, s).

#### 参考例 1 3

N-(3-モルホリノプロピル)-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.6-1.75(2H, m), 2.2-2.4(6H, m), 2.22(6H, s), 2.75(2H, t, J=6.6 Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.6-3.7(4H, m), 4.40(2H, t, J=6.6 Hz), 5.02(2H, s), 6.05(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.6 Hz), 6.9-7.0(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.5(13H, m).

#### 参考例 1 4

N-[3-(2-オキソピロリジニル)プロピル]-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.65-1.8(2H, m), 1.9-2.1(2H, m), 2.19(6H, s), 2.35(2H, t, J=8.1 Hz), 2.79(2H, t, J=6.4 Hz), 3.24(2H, t, J=7.1 Hz), 3.3-3.4

(4H, m), 4.41(2H, t, J=6.4 Hz), 5.02(2H, s), 6.12(1H, s), 6.87(2H, d, J=8.6 Hz), 6.9-7.0(1H, m), 7.13(2H, d, J=8.6 Hz), 7.2-7.5(13H, m), 7.8-7.9(1H, m).

#### 参考例 1 5

N-シクロオクチル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ジメチルアミノエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.3-1.6(12H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.20(6H, s), 2.73(2H, t, J=6.9 Hz), 4.05-4.2(1H, m), 4.44(2H, t, J=6.9 Hz), 5.03(2H, s), 6.00(1H, s), 6.63(1H, d, J=8.3 Hz), 6.8-6.9(4H, m), 7.10(2H, d, J=8.5 Hz), 7.15-7.45(12H, m).

以下の参考例 1 6～1 9では、化合物 6に代えて参考例 9で得られた 3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボン酸を、またプロピルアミンに代えて対応するアミンを用い、実施例 7とほぼ同様の方法により目的化合物を得た。

#### 参考例 1 6

N-プロピル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.87(3H, t, J=7.4 Hz), 1.6-1.75(2H, m), 1.8-1.95(4H, m), 2.3-2.45(4H, m), 2.99(2H, t, J=6.6 Hz), 3.25-3.35(2H, m), 4.46(2H, t, J=6.6 Hz), 5.03(2H, s), 6.12(1H, s), 6.85-6.95(3H, m), 6.95(1H, d, J=7.6 Hz), 7.1-7.45(14H, m), 7.75-7.85(1H, m).

#### 参考例 1 7

N-イソプロピル-3-(4-ベンジルオキシベンズヒドリル)-1-(2-ピロリジニルエチル)インドール-2-カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.10(6H, d, J=6.6 Hz), 1.55-1.65(4H, m), 2.3-2.4(4H, m), 2.97(2H, t, J=6.6 Hz), 4.15-4.25(1H, m), 4.47(2H, t, J=6.6 Hz), 5.03(2H, s), 6.08(1H, s), 6.8-6.95(4H, m), 7.1-7.45(14H, m), 7.45-7.6(1H, m).

#### 参考例 1 8

N - (3 - モルホリノプロビル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンズヒドリル) - 1 - (2 - ピロリジニルエチル) インドール - 2 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.6-1.75(6H, m), 2.25-2.45(10H, m), 2.95-3.05(2H, m), 3.3-3.45(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 4.45(2H, t, J=6.6 Hz), 5.02(2H, s), 6.10(1H, s), 6.8-6.95(3H, m), 6.97(1H, d, J=8.0 Hz), 7.13(2H, d, J=8.6 Hz), 7.15-7.45(12H, m), 7.9-8.0(1H, m).

#### 参考例 19

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 3 - (4 - ベンジルオキシベンズヒドリル) - 1 - (2 - ピロリジニルエチル) インドール - 2 - カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.6-1.8(6H, m), 1.95-2.2(2H, m), 2.3-2.45(6H, m), 3.03(2H, t, J=6.2 Hz), 3.2-3.4(6H, m), 4.46(2H, t, J=6.2 Hz), 5.02(2H, s), 6.17(1H, s), 6.8-6.95(3H, m), 6.98(1H, d, J=7.9 Hz), 7.1-7.45(14H, m), 8.4-8.6(1H, m).

#### 参考例 20

3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] インドール - 2 - カルボン酸エチル

参考例 2 と同様にして、4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドロール (14.78 g, 54.5 mmol) およびインドール - 2 - カルボン酸エチル (11.3 g, 59.9 mmol) を用い、20.8 g (86% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38(3H, t, J=6.9 Hz), 2.32(6H, s), 2.71(2H, t, J=5.9 Hz), 4.03(2H, t, J=5.9 Hz), 4.38(2H, q, J=7.3 Hz), 6.61(1H, s), 6.80-6.98(4H, m), 7.09-7.36(9H, m), 8.95(1H, s).

#### 参考例 21

3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] インドール - 2 - カルボン酸

実施例 6 と同様にして、参考例 20 で得られた 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ) ベンズヒドリル] インドール - 2 - カルボン酸エチル (20.8 g)

=7.6 Hz), 3.79(2H, t, J=5.9 Hz), 4.20(2H, t, J=5.9 Hz), 4.35(2H, q, J=7.3 Hz), 4.60(2H, t, J=7.6 Hz), 6.51(1H, s), 6.79-6.95(4H, m), 7.08-7.42(9H, m).

### 参考例 2 5

3 - [4 - (2 - クロロエトキシ) ベンズヒドリル] - 1 - (2 - ピロリジニルエチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル

参考例 2 と同様にして、4 - (2 - クロロエトキシ) ベンズヒドロール (17.6 g, 6.7 mmol) および 1 - (2 - ピロリジニルエチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (21.1 g, 73.6 mmol) を用い、37.4 g (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36(3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.90(4H, br), 2.55-2.75(4H, br), 2.87(2H, t, J=7.9 Hz), 3.79(2H, t, J=5.9 Hz), 4.20(2H, t, J=5.9 Hz), 4.34(2H, q, J=7.3 Hz), 4.65(2H, t, J=7.9 Hz), 6.51(1H, s), 6.79-6.95(4H, m), 7.08-7.45(9H, m).

### 参考例 2 6

1 - [2 - (N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチル] - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られた 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸エチル (1.23 g, 3.47 mmol) および 2 - (N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチルクロリド (0.79 g, 3.47 mmol) を用い、0.93 g (49% 収率) の 1 - [2 - (N - ベンジルオキシカルボニル - N - メチルアミノ) エチル] - 3 - (ジフェニルメチル) インドール - 2 - カルボン酸エチルを得た。次いで、この化合物 (0.93 g, 1.70 mmol) のエタノール (12m1) - 水 (2m1) 混合溶液に、水酸化リチウム (0.36 g, 8.51 mmol) を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をエタノールから結晶化させることにより、0.65 g (74%)

収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 2.61, 2.81(3H, 各々s), 3.55-3.75(2H, m), 4.55-4.65, 4.65-4.75(2H, 各々m), 5.11(2H, s), 6.69, 6.72(1H, 各々s), 6.75-6.95(2H, m), 7.02(1H, br s), 7.1-7.4(15H, m), 7.48(1H, d, J=8.6 Hz).

#### 参考例 2 7

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 1 - [2 - (N - ベンジルオキシカルボニル-N - メチルアミノ) エチル] - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボキサミド

実施例 7 と同様にして、参考例 2 6 で得られた 1 - [2 - (N - ベンジルオキシカルボニル-N - メチルアミノ) エチル] - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボン酸 (0. 57 g, 1. 10 mmol) および 1 - (3 - アミノプロビル) - 2 - ピロリジノン (0. 23 ml, 1. 65 mmol) を用い、0. 46 g (65% 収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.6-1.75(2H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.9 Hz), 2.64, 2.75(3H, 各々s), 3.15-3.4(6H, m), 3.6-3.75(2H, m), 4.4-4.55(2H, m), 4.98, 5.05(2H, 各々s), 5.94, 5.97(1H, 各々s), 6.05-6.15, 6.15-6.25(1H, 各々m), 6.8-6.9(2H, m), 7.0-7.5(17H, m).

#### 参考例 2 8

5 - ジフェニルメチル - 1, 2 - ジヒドロ - 4H - インドロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - オン

実施例 2 と同様にして、参考例 1 で得られた 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボン酸エチル (2. 0 g, 5. 6 mmol) および 酢酸 2 - プロモエチル (0. 8 ml, 7. 2 mmol) を用い、2. 4 g (97% 収率) の 1 - (2 - アセトキシエチル) - 3 - (ジフェニルメチル) インドール-2 - カルボン酸エチルを得た。次いで、この化合物 (1. 87 g, 4. 25 mmol) のメタノール (1.5 ml) 懸濁溶液に、ナトリウムメトキシド (0. 98 ml, 5. 10 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、1.55

g. (定量的) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 4.32(2H, t, J=5.3 Hz), 4.72(2H, t, J=5.3 Hz), 6.85(1H, s), 6.93-6.99(1H, m), 7.11(1H, d, J=8.3 Hz), 7.19-7.37(12H, m).

#### 参考例 2 9

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) インドール - 2 - カルボキサミド

参考例 2 8 で得られた5 - ジフェニルメチル - 1, 2 - ジヒドロ - 4 H - インドロ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 4 - オン (1. 12 g, 3. 2 mmol) および1 - (3 - アミノプロビル) - 2 - ピロリジノン (0. 9 ml, 6. 4 mmol) を混合し、100°Cで6時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 20/1) で精製し、1.12 g (71%収率) の標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.71(2H, q, J=6.9 Hz), 2.08(2H, q, J=7.3 Hz), 2.39(2H, t, J=7.9 Hz), 3.20-3.43(6H, m), 4.06(2H, t, J=5.3 Hz), 4.44(2H, t, J=5.0 Hz), 6.08(1H, s), 6.82-7.00(3H, m), 7.11-7.38(12H, m).

#### 参考例 3 0

N - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (2 - フタルイミドエチル) インドール - 2 - カルボキサミド

参考例 2 9 で得られたN - [3 - (2 - オキソピロリジニル) プロビル] - 3 - (ジフェニルメチル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) インドール - 2 - カルボキサミド (1. 0 g, 2. 02 mmol) 、トリフェニルホスフィン (0.795 g, 3. 03 mmol) およびフタルイミド (0. 446 g, 3. 03 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、室温攪拌下、アゾジカルボン酸ジエチル (0. 48 ml, 3. 03 mmol) を滴下し、室温で2時間攪拌後、一晩静置した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル)

で精製し、0.70 g (5.6%収率) の標記化合物を得た。

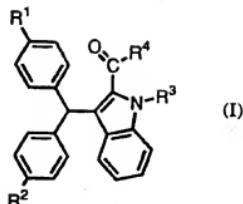
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ( ppm): 1.56-1.7(2H, m), 1.90-2.07(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.9 Hz), 3.12-3.27(4H, m), 3.35(2H, t, J=6.9 Hz), 4.05(2H, t, J=5.9 Hz), 4.68(2H, t, J=5.9 Hz), 5.93(1H, s), 6.10(1H, t, J=5.9 Hz), 6.62-6.78(2H, m), 6.96(1H, dt, J=1.3, 6.6 Hz), 7.10-7.32(11H, m), 7.55-7.65(4H, m).

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、骨粗鬆症治療薬として有用なインドール誘導体を提供することができる。

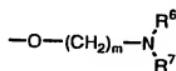
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)

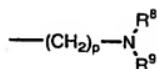


(式中、R<sup>1</sup> は、水素、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、  
 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$

(式中、R<sup>5</sup> は、水素または低級アルキルを表し、n は 1 ～ 6 の整数を表す) または

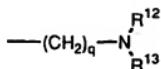


(式中、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>6</sup> と R<sup>7</sup> が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、m は 2 ～ 6 の整数を表す) を表し、R<sup>2</sup> は、水素、低級アルキルまたはハロゲンを表し、R<sup>3</sup> は、水素、低級アルキルまたは



(式中、R<sup>1</sup> および R<sup>9</sup> は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>1</sup> と R<sup>9</sup> が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、p は 2 ～ 6 の整数を表す) を表し、R<sup>4</sup> は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは  $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$  [式中、R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> は、同一または異なって、水素、低級アルキル、脂環式アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換

もしくは非置換の複素環基、



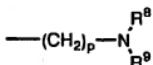
(式中、R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、同一または異なって、水素または低級アルキルを表すか、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、qは2～6の整数を表す) または



(式中、R<sup>14</sup>は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、rは1～6の整数を表す) を表すか、R<sup>10</sup>とR<sup>11</sup>が一緒になって、隣接する窒素原子と共に形成される置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す) を表す。ただし、R<sup>2</sup>が水素または低級アルキルのときR<sup>4</sup>は-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>を表す) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

2. R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が水素を表す請求の範囲1記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

3. R<sup>3</sup>が



(式中、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびpは前記と同義である) を表す請求の範囲2記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

4. 薬理学的に許容される担体および活性成分としての有効量の請求の範囲1～3記載の化合物からなる薬理学的に許容される組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01980

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C16 C07D209/42, 401/06, 403/06, 405/06, 409/06, A61K31/40,  
 31/41, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C16 C07D209/42, 401/06, 403/06, 405/06, 409/06, A61K31/40,  
 31/41, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*    | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|--------------|---|-----------------------|
| P, X<br>P, A | WO, 95/19343, A1 (Kyowa Hakko Co., Ltd.),<br>July 20, 1995 (20. 07. 95),<br>Full descriptions & AU, 9514247, A  | 1, 4<br>2, 3          |
| X<br>A       | J. Med. Chem., 17(12), (1974), p. 1298-1304,<br>Calvert W. Whitehead et al., "Effect of<br>lipophilic substituents on some biological<br>properties of indoles" | 1, 2, 4<br>3          |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
  - "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - "E" earlier document but published on or after the international filing date
  - "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
  - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
  - "T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"a" document member of the same patent family

|   |   |
|---|---|
| Date of the actual completion of the international search<br>October 2, 1996 (02. 10. 96) | Date of mailing of the international search report<br>October 15, 1996 (15. 10. 96) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br>Facsimile No.           | Authorized officer<br>Telephone No.   |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/01980

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C 07 D 20 9/42, 40 1/06, 40 3/06, 40 5/06, 40 9/06,  
 A 61 K 31/40, 31/41, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl' C 07 D 20 9/42, 40 1/06, 40 3/06, 40 5/06, 40 9/06,  
 A 61 K 31/40, 31/41, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリーや<br>記号 | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------------|--|------------------|
| P, X<br>P, A          | WO, 95/19348, A 1 (協和醸酵工業株式会社), 20. 7月. 1995<br>(20. 07. 95), 全文&AU, 9514247, A  | 1, 4<br>2, 3     |
| X<br>A                | J. Med. Chem., 17(12), (1974), p. 1298-1304. Calvert W. Whitehead et al., "Effect of lipophilic substituents on some biological properties of indoles" | 1, 2, 4<br>3     |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリーや記号

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたものの

「L」優先権主張に疑義を掲起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」図面による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の範囲又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のうで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

|   |                              |               |
|---|------------------------------|---------------|
| 国際調査を完了した日 02. 10. 96   | 国際調査報告の発送日                   | 15.10.96      |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員)<br>高永 保<br>印 | 4C 9159<br>パン |

電話番号 03-3551-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210(第2ページ)(1992年7月)

